

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：0.54mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：5.5

赤血球：0/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2013年10月5日MLSTS同意取得した。10月12日よりSirolimus2mg/日開始。10月17日に頭痛、11月14日口唇周囲に発疹を認めるも自然軽快し治験薬との関連はないと判断した。11月から生理がきていなかったが、2月に認めた。現在までのところ大きな副作用は認めずに治験薬内服継続できている。(松田能宣)

症例：003-015

年齢：35歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：

所見：身長cm、体重kg、脈拍/分、血圧mmHg

肺機能：

FEV1：L

FVC：L

DLCO:ml/min/mmHg

TLC:L

FRC：L

RV：L

胸部レントゲン所見

気胸：

浸潤：

滲出：

小結節：

嚢胞性変化：

過膨張：

検査データ：

検査日：

白血球数：/ μ L

赤血球数： $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：g/dL

ヘマトクリット：%

血小板： $\times 10^4$ / μ L

好中球：%

桿状核球：

好酸球：%

好塩基球：%

リンパ球：%

単球：%

その他：%

AST(GOT)：IU/L

ALT(GPT)：IU/L

ALP：IU/L

総ビリルビン：mg/dL

総タンパク：g/dL

BUN：mg/dL

クレアチニン：mg/dL

総コレステロール：mg/dL

LDLコレステロール：mg/dL

HDLコレステロール：mg/dL

トリグリセライド：mg/dL

血糖：mg/dL

Na：mEq/L

K：mEq/L

Cl：mEq/L

pH：

比重：

尿糖：

尿蛋白：

亜硝酸塩：

尿潜血：

尿中クレアチニン：mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：
赤血球：/hpf
白血球：/hpf
尿細菌：
HBs抗原：
HBs抗体：
HBc抗体：
HCV抗体：
経過：同意取得したが、シロリムス投与前にSAE(気胸+ピシバニールの癒着術)出現。本人の希望によりMLSTSに参加しなかった。(杉本親寿)

症例：003-016

年齢：49歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難

所見：身長155.7cm、体重49.8kg、脈拍70/分、

血圧118/78mmHg

肺機能：

FEV1：2.10L

FVC：2.57L

DLCO：17.11ml/min/mmHg

TLC：5.02L

FRC：3.07L

RV：2.25L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：なし

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年10月10日

白血球数：4100/ μ L

赤血球数：390 \times 10⁴/ μ L

ヘモグロビン濃度：12.4g/dL

ヘマトクリット：36.4%

血小板：22.1 \times 10⁴/ μ L

好中球：50.0%

桿状核球：5.0%

好酸球：6.0%

好塩基球：0%

リンパ球：36.0%

単球：3.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：21IU/L

ALP：164IU/L

総ビリルビン：0.68mg/dL

総タンパク：7.4g/dL

BUN：11.5mg/dL

クレアチニン：0.62mg/dL

総コレステロール：200mg/dL

LDLコレステロール：90mg/dL

HDLコレステロール：96mg/dL

トリグリセライド：52mg/dL

血糖：90mg/dL

Na：144mEq/L

K：3.9mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：5.5

比重：1.010

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：49.11mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：5.7

赤血球：1-4/hpf

白血球：1/11-20/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年10月10日同意取得。2012年10月25日治験薬開始。しかしながら、歯周病悪化あり、一時シロリムス中止。歯科治療終了に伴い2013年02月20日よりシロリムス2mgより開始され、現在、歯科の悪化なく経過している。(杉本親寿)

症例：003-017

年齢：36歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、血管筋脂肪腫(腎臓)、塞栓形成(腎臓)

所見：身長151.2cm、体重38.8kg、脈拍90/分、
血圧127/79mmHg

肺機能：未実施

FEV1：L

FVC：L

DLCO:ml/min/mmHg

TLC:L

FRC：L

RV：L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：あり

検査データ：

検査日：2012年10月17日

白血球数：5700/ μ L

赤血球数：432 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：11.2g/dL

ヘマトクリット：34.2%

血小板：24.7 $\times 10^4$ / μ L

好中球：58.0%

桿状核球：0.0%

好酸球：6.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：30.0%

単球：5.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：21IU/L

ALT(GPT)：16IU/L

ALP：204IU/L

総ビリルビン：0.24mg/dL

総タンパク：6.7g/dL

BUN：11.1mg/dL

クレアチニン：0.69mg/dL

総コレステロール：203mg/dL

LDLコレステロール：113mg/dL

HDLコレステロール：72mg/dL

トリグリセライド：98mg/dL

血糖：84mg/dL

Na：140mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：6.5

比重：1.015

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：40.53mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：85.9

赤血球：1/11-20H/hpf

白血球：0/HPF/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年11月7日よりシロリムス2mg/日にて内服開始。同日夜より頭痛、左胸痛、圧迫感が出現し、内服中止。胸部単純レントゲン上は肺炎、気胸等認めず、事務局と相談し、症状消失後、11月19日に1mg/日より内服再開。1mgでは頭痛、胸痛等は出現しなかったが、12月9日より下痢出現。市販のビオフェルミン、正露丸等使用し改善。12月18日よりシロリムスを2mg/日に増量したところ胸部圧迫感、頭痛出現したが対象療法で内服継続可能であった。2mg/日での血中濃度が3.9ng/mlのため2013年1月15日より3mg/日へ増量した。増量後生理不順、および口内炎が出現した。(小橋保夫)

症例：003-018

年齢：34歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難、血管筋脂肪腫(肝臓)、腹痛、血管筋脂肪腫(腎臓)、腎摘出

所見：身長145.9cm、体重39.6kg、脈拍90/分、
血圧113/72mmHg

肺機能：

FEV1：1.46L

FVC：2.06L

DLCO：10.99ml/min/mmHg

TLC：3.22L

FRC：1.89L

RV：1.08L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年10月17日

白血球数：4000/ μ L

赤血球数：504 \times 10⁴/ μ L

ヘモグロビン濃度：15.3g/dL

ヘマトクリット：44.9%

血小板：25.4 \times 10⁴/ μ L

好中球：52.0%

桿状核球：1.0%

好酸球：5.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：39.0%

単球：5.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：22IU/L

ALT(GPT)：12IU/L

ALP：149IU/L

総ビリルビン：0.87mg/dL

総タンパク：7.9g/dL

BUN：11.1mg/dL

クレアチニン：0.74mg/dL

総コレステロール：214mg/dL

LDLコレステロール：135mg/dL

HDLコレステロール：76mg/dL

トリグリセライド：52mg/dL

血糖：84mg/dL

Na：142mEq/L

K：4.4mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：6.0

比重：1.010

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：49.19mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：3.4

赤血球：0/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-

経過：2012年11月1日よりシロリムス2mg/日で内服開始。その後、口内炎は出現するも、内服薬にて改善。2012年11月7日の血中濃度は5ng/ml以上であったため、そのまま2mg/日で内服加療継続中。(小橋保夫)

症例：003-019

年齢：62歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：

所見：身長cm、体重kg、脈拍/分、血圧mmHg

肺機能：

FEV1：L

FVC：L

DLCO:ml/min/mmHg

TLC:L

FRC：L

RV：L

胸部レントゲン所見

気胸：

浸潤：

滲出：

小結節：

嚢胞性変化：

過膨張：

検査データ：

検査日：

白血球数： μL

赤血球数： $\times 10^4/\mu\text{L}$

ヘモグロビン濃度：g/dL

ヘマトクリット：%

血小板： $\times 10^4/\mu\text{L}$

好中球：%

桿状核球：

好酸球：%

好塩基球：%

リンパ球：%

単球：%

その他：%

AST(GOT)：IU/L

ALT(GPT)：IU/L

ALP：IU/L

総ビリルビン：mg/dL

総タンパク：g/dL

BUN：mg/dL

クレアチニン：mg/dL

総コレステロール：mg/dL

LDLコレステロール：mg/dL

HDLコレステロール：mg/dL

トリグリセライド：mg/dL

血糖：mg/dL

Na：mEq/L

K：mEq/L

Cl：mEq/L

pH：

比重：

尿糖：

尿蛋白：

亜硝酸塩：

尿潜血：

尿中クレアチニン：mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：

赤血球：/hpf

白血球：/hpf

尿細菌：

HBs抗原：

HBs抗体：

HBc抗体：

HCV抗体：

経過：一度同意されたが、同意撤回され参加し

なかった。(杉本親寿)

症例：003-020

年齢：36歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難

所見：身長160.9cm、体重48.3kg、脈拍71/分、
血圧103/66mmHg

肺機能：

FEV1：1.90L

FVC：3.27L

DLCO:6.25ml/min/mmHg

TLC:5.30L

FRC：3.31L

RV：1.87L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：あり

検査データ：

検査日：2012年10月19日

白血球数：4500/ μ L

赤血球数：418 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：12.4g/dL

ヘマトクリット：37.7%

血小板：35.2 $\times 10^4$ / μ L

好中球：61.0%

桿状核球：3.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：2.0%

リンパ球：31.8%

単球：2.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：12IU/L

ALT(GPT)：8IU/L

ALP：185IU/L

総ビリルビン：0.99mg/dL

総タンパク：7.3g/dL

BUN：23.0mg/dL

クレアチニン：0.62mg/dL

総コレステロール：146mg/dL

LDLコレステロール：62mg/dL

HDLコレステロール：79mg/dL

トリグリセライド：22mg/dL

血糖：79mg/dL

Na：139mEq/L

K：4.4mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：6.5

比重：1.020

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：75.40mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：3.7

赤血球：0/hpf

白血球：1/1-5/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年10月19日同意取得。11月1日から内服開始。2012年12月から上気道炎、感冒を繰り返し発症したが、軽快し、内服継続中。(新井徹)

症例：003-021

年齢：40歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、慢性的な咳
所見：身長165.9cm、体重42.8kg、脈拍75/分、
血圧107/59mmHg

肺機能：

FEV1：2.75L

FVC：3.23L

DLCO：4.47ml/min/mmHg

TLC：4.47L

FRC：2.49L

RV：1.10L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年10月30日

白血球数：4300/ μ L

赤血球数：452 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.1g/dL

ヘマトクリット：41.0%

血小板：24.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球：58.0%

桿状核球：0.0%

好酸球：1.0%

好塩基球：0.0%

リンパ球：36.0%

単球：5.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：26IU/L

ALT(GPT)：22IU/L

ALP：190IU/L

総ビリルビン：0.61mg/dL

総タンパク：8.3g/dL

BUN：9.1mg/dL

クレアチニン：0.56mg/dL

総コレステロール：228mg/dL

LDLコレステロール：101mg/dL

HDLコレステロール：110mg/dL

トリグリセライド：98mg/dL

血糖：86mg/dL

Na：141mEq/L

K：3.8mEq/L

Cl：101mEq/L

pH：6.0

比重： ≤ 1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：37.39mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：4.4

赤血球：0.0/hpf

白血球：0.0/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012/10/30同意取得。2012/11/13治験薬
開始。シロリムス2mgにて継続中。2013/02/12P
K採血。副作用は口内炎とニキビが出現した。現
在、V5まで経過中。(杉本親寿)

症例：003-022

年齢：46歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：腹部リンパ管腫、腹痛

所見：身長158.2cm、体重44.5kg、脈拍/分、
血圧mmHg

肺機能：

FEV1 : 2.09L
FVC : 2.61L
DLCO:12.15ml/min/mmHg
TLC:4.42L
FRC : 2.77L
RV : 1.68L

胸部レントゲン所見

気胸 : なし
浸潤 : なし
滲出 : なし
小結節 : あり
嚢胞性変化 : あり
過膨張 : なし

検査データ :

検査日 : 2012年11月07日
白血球数 : 6300/ μ L
赤血球数 : 431 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 11.7g/dL
ヘマトクリット : 36.2%
血小板 : 29.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 77.6%
桿状核球 : %
好酸球 : 1.4%
好塩基球 : 0.6%
リンパ球 : 16.7%
単球 : 3.7%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 15IU/L
ALT(GPT) : 6IU/L
ALP : 130IU/L
総ビリルビン : 0.48mg/dL
総タンパク : 7.8g/dL
BUN : 11.0mg/dL
クレアチニン : 0.65mg/dL
総コレステロール : 172mg/dL
LDLコレステロール : 104mg/dL

HDLコレステロール : 66mg/dL
トリグリセライド : 43mg/dL
血糖 : 102mg/dL
Na : 145mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 110mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.020
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : +
尿中クレアチニン : 124.04mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 3.9
赤血球 : 1/1-5HPF/hpf
白血球 : 1/11-20H/hpf
尿細菌 : -
HBs抗原 : -
HBs抗体 : -
HBc抗体 : -
HCV抗体 : -

経過 : 2012年11月21日よりシロリムス2mg/日で内服開始。内服後口周囲にざ瘡、便秘、口内炎が出現。12月12日の血中濃度が4.1ng/mlであったため12月19日より3mg/日へ増量。12月26日の時点ではざ瘡、口内炎はいずれも不変であったが2013年1月6日より口内炎悪化したため1月8日から1mg/日へ減量。その後口内炎は改善し、1月16日の血中濃度が3.4ng/mlであったため2mg/日へ増量し加療継続中。(小橋保夫)

症例 : 003-023

年齢 : 28歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 腹部リンパ管腫、腹痛、血尿

所見 : 身長158.5cm、体重56.9kg、脈拍76/分、
血圧106/64mmHg

肺機能 :

FEV1 : 3.04L

FVC : 3.24L
DLCO:16.08ml/min/mmHg
TLC:5.17L
FRC : 3.28L
RV : 1.94L

胸部レントゲン所見

気胸 : なし
浸潤 : なし
滲出 : なし
小結節 : なし
嚢胞性変化 : なし
過膨張 : なし

検査データ :

検査日 : 2012年11月12日
白血球数 : 4400/ μ L
赤血球数 : 467 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.0g/dL
ヘマトクリット : 39.6%
血小板 : 33.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 65.0%
桿状核球 : 1.0%
好酸球 : 2.0%
好塩基球 : 2.0%
リンパ球 : 26.0%
単球 : 5.0%

その他 :

AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 13IU/L
ALP : 137IU/L
総ビリルビン : 0.47mg/dL
総タンパク : 8.1g/dL
BUN : 10.3mg/dL
クレアチニン : 0.75mg/dL
総コレステロール : 196mg/dL
LDLコレステロール : 115mg/dL
HDLコレステロール : 62mg/dL

トリグリセライド : 83mg/dL

血糖 : 88mg/dL

Na : 138mEq/L

K : 4.3mEq/L

Cl : 103mEq/L

pH : 7.0

比重 : 1.020

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : 3+

尿中クレアチニン : 76.97mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 3.9

赤血球 : 10-19/hpf

白血球 : 1/1-5/hpf

尿細菌 : -

HBs抗原 : -

HBs抗体 : -

HBc抗体 : -

HCV抗体 : -

経過 : 2012年11月9日同意取得。2012年11月21日治験薬開始。治験薬開始後、下腹部、ソケイ部の腫張が軽減した。シロリムスは2mgで血中濃度3.1ng/ml, 3mgで4.1ng/mlであり、最終的には4mgまで増量した(血中濃度)。副作用は口内炎が出現。デキササルチン軟膏により対症療法で軽減している。現在V4にて経過中。(杉本親寿)

症例 : 003-024

年齢 : 47歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 気胸、労作時呼吸困難、血尿

所見 : 身長158.2cm、体重49.4kg、脈拍80/分、
血圧147/99mmHg

肺機能 :

FEV1 : 1.55L

FVC : 2.54L

DLCO:10.50ml/min/mmHg

TLC:4.41L

FRC : 2.78L

RV : 1.57L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年11月29日

白血球数：3700/ μ L

赤血球数：482 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.8g/dL

ヘマトクリット：42.4%

血小板：28.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球：66.0%

桿状核球：3.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：2.0%

リンパ球：22.0%

単球：8.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：23IU/L

ALT(GPT)：16IU/L

ALP：158IU/L

総ビリルビン：0.39mg/dL

総タンパク：8.2g/dL

BUN：11.2mg/dL

クレアチニン：0.51mg/dL

総コレステロール：226mg/dL

LDLコレステロール：141mg/dL

HDLコレステロール：81mg/dL

トリグリセライド：60mg/dL

血糖：83mg/dL

Na：144mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：7.5

比重：1.010

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：3+

尿中クレアチニン：15.94mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：297.6

赤血球：10-19/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年11月13日同意取得。2012年12月05日治験薬開始。シロリムス2mgにて血中濃度4.0ng/mlのためシロリムス3mgに増量した。現在V3終了。副作用として口内炎を認めている。(杉本親寿)

症例：003-025

年齢：37歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び腹水、腹部リンパ管腫、腹痛、血尿、脂質異常症

所見：身長165.3cm、体重49.8kg、脈拍71/分、
血圧110/63mmHg

肺機能：

FEV1：2.65L

FVC：3.04L

DLCO：15.69ml/min/mmHg

TLC：4.65L

FRC：3.07L

RV：1.44L

胸部レントゲン所見

気胸：なし
浸潤：なし
滲出：なし
小結節：なし
嚢胞性変化：なし
過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年11月30日

白血球数：4900/ μ L

赤血球数：467 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.0g/dL

ヘマトクリット：41.4%

血小板：30.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球：70.0%

桿状核球：4.0%

好酸球：1.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：24.0%

単球：4.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：14IU/L

ALT(GPT)：10IU/L

ALP：172IU/L

総ビリルビン：1.04mg/dL

総タンパク：8.5g/dL

BUN：11.9mg/dL

クレアチニン：0.69mg/dL

総コレステロール：150mg/dL

LDLコレステロール：88mg/dL

HDLコレステロール：41mg/dL

トリグリセライド：72mg/dL

血糖：84mg/dL

Na：138mEq/L

K：4.6mEq/L

Cl：101mEq/L

pH：5.5

比重：1.020

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：1+

尿中クレアチニン：123.01mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：4.6

赤血球：1/1-5/hpf

白血球：1/1-5/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年12月28日よりシロリムス2mg/日で内服開始。2013年1月4日の血中濃度が3.5ng/mlのため1月16日より3mg/日へ増量。増量後も明らかな副作用なく加療継続中。(小橋保夫)

症例：003-026

年齢：29歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：腹部リンパ管腫

所見：身長163.0cm、体重44.3kg、脈拍78/分、
血圧102/58mmHg

肺機能：

FEV1：2.97L

FVC：3.26L

DLCO：15.27ml/min/mmHg

TLC：4.67L

FRC：2.89L

RV：1.25L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし
嚢胞性変化：なし
過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年11月15日
白血球数：5500/ μ L
赤血球数：475 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：41.2%
血小板：23.9 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.0%
桿状核球：2.0%
好酸球：3.0%
好塩基球：3.0%
リンパ球：35.0%
単球：3.0%
その他：0%
AST(GOT)：18IU/L
ALT(GPT)：11IU/L
ALP：177IU/L
総ビリルビン：0.97mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：9.0mg/dL
クレアチニン：0.53mg/dL
総コレステロール：203mg/dL
LDLコレステロール：126mg/dL
HDLコレステロール：61mg/dL
トリグリセライド：94mg/dL
血糖：83mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.4mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：6.0
比重：1.015
尿糖：-
尿蛋白：-

亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：4.1

赤血球：0/hpf
白血球：19/hpf
尿細菌：1+
HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-

経過：2012年11月15日同意取得。2012年11月28日治験薬開始。妊娠希望にて2013年01月15日治験中止（最終内服）。シロリムス2mgにて副作用は下痢、口内炎を認め、後腹膜腫瘍は縮小し治療効果があった。（杉本親寿）

症例：003-027

年齢：40歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、腹痛、血管筋脂肪腫（腎臓）、塞栓形成（腎臓）

所見：身長163.4cm、体重58.4kg、脈拍/分、
血圧mmHg

肺機能：

FEV1：1.71L

FVC：2.94L

DLCO：6.14ml/min/mmHg

TLC：4.85L

FRC：2.68L

RV：1.74L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年11月15日

白血球数：8400/ μ L

赤血球数：524 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.8g/dL

ヘマトクリット：45.2%

血小板：27.1 $\times 10^4$ / μ L

好中球：69.5%

桿状核球：0.0%

好酸球：1.3%

好塩基球：0.2%

リンパ球：25.3%

単球：3.7%

その他：0.0%

AST(GOT)：14IU/L

ALT(GPT)：15IU/L

ALP：204IU/L

総ビリルビン：0.62mg/dL

総タンパク：8.4g/dL

BUN：13.6mg/dL

クレアチニン：0.59mg/dL

総コレステロール：201mg/dL

LDLコレステロール：119mg/dL

HDLコレステロール：71mg/dL

トリグリセライド：81mg/dL

血糖：92mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.9mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：7.0

比重： ≤ 1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：26.19mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：67.2

赤血球：0/hpf

白血球：1-4/HPF/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年11月15日同意取得。2012年11月27日治験薬投与開始。2013年01月12日夜悪寒と発熱38度認め、その後も夜間に発熱を認めたため、1月15日臨時受診。咳、痰、労作時呼吸困難とSpO₂の軽度低下（通常SpO₂ 98%が96%）認め、血液検査では間質性肺炎マーカー（KL-6）上昇を認めた。胸部単純レントゲン写真では、両側上肺野に淡いすりガラス影、HRCTでは両側肺野びまん性に淡いすりガラス影を認めた。抗菌薬投与するが改善なく1月17日入院。気管支鏡検査を行い、薬剤性肺障害の診断。mPSL pulse療法（mPSL1g/day 1月18日-1月20日）を行い、後療法として、PSL20mg/dayで行った。1月24日退院。1月28日再診時、SpO₂ 92%と低下、37.2度の微熱、CRP、KL-6上昇あり、PSL30mg/dayに増量した。2月7日自覚症状改善し酸素化、炎症反応改善したためPSL25mg/dayに減量。KL-6は高値が遷延。2月14日PSL20mg/dayと15mg/dayの隔日に変更。2月21日PSL15mg/dayに減量した。2月28日KL-6 4.34とようやく陰性化しPSL15mg/day、10mg/dayの隔日に減量した。シロリムスの薬剤性肺障害として治療を行っている。（杉本親寿）

症例：003-028

年齢：62歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：子宮摘出、卵巣摘出

所見：身長154.6cm、体重42.5kg、脈拍82/分、

血圧133/67mmHg

肺機能：

FEV1：1.29L

FVC：2.17L

DLCO：10.18ml/min/mmHg

TLC:4.12L

FRC : 2.28L

RV : 1.55L

胸部レントゲン所見

気胸 : なし

浸潤 : なし

滲出 : なし

小結節 : なし

嚢胞性変化 : なし

過膨張 : あり

検査データ :

検査日 : 2012年12月12日

白血球数 : 4900/ μ L

赤血球数 : 390×10^4 / μ L

ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL

ヘマトクリット : 37.7%

血小板 : 19.8×10^4 / μ L

好中球 : 60.0%

桿状核球 : 3.0%

好酸球 : 3.0%

好塩基球 : 0.0%

リンパ球 : 32.0%

単球 : 4.0%

その他 : 0.0%

AST(GOT) : 25IU/L

ALT(GPT) : 12IU/L

ALP : 238IU/L

総ビリルビン : 0.58mg/dL

総タンパク : 7.3g/dL

BUN : 18.2mg/dL

クレアチニン : 0.67mg/dL

総コレステロール : 235mg/dL

LDLコレステロール : 127mg/dL

HDLコレステロール : 89mg/dL

トリグリセライド : 85mg/dL

血糖 : 78mg/dL

Na : 143mEq/L

K : 4.2mEq/L

Cl : 105mEq/L

pH : 6.0

比重 : ≤ 1.005

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : \pm

尿中クレアチニン : 29.85mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 17.5

赤血球 : 0/hpf

白血球 : 0-1/HPF/hpf

尿細菌 : -

HBs抗原 : -

HBs抗体 : -

HBc抗体 : -

HCV抗体 : -

経過 : 2012年12月4日同意取得し、12月20日から内服開始。口内炎が出現したが、治験薬内服は継続中。(新井徹)

症例 : 003-029

年齢 : 33歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 労作時呼吸困難、血管筋脂肪腫 (腎臓)

所見 : 身長161.8cm、体重56.6kg、脈拍83/分、

血圧114/71mmHg

肺機能 :

FEV1 : 2.96L

FVC : 4.06L

DLC0:12.26ml/min/mmHg

TLC : 5.69L

FRC : 3.55L

RV : 1.37L

胸部レントゲン所見

気胸 : なし

浸潤：なし
滲出：なし
小結節：なし
嚢胞性変化：あり
過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年12月05日

白血球数：10100/ μ L

赤血球数：454 \times 10⁴/ μ L

ヘモグロビン濃度：14.4g/dL

ヘマトクリット：40.9%

血小板：23.5 \times 10⁴/ μ L

好中球：73.0%

桿状核球：3.0%

好酸球：1.3%

好塩基球：0.3%

リンパ球：20.4%

単球：3.3%

その他：0%

AST(GOT)：13IU/L

ALT(GPT)：6IU/L

ALP：132IU/L

総ビリルビン：1.01mg/dL

総タンパク：7.5g/dL

BUN：9.3mg/dL

クレアチニン：0.61mg/dL

総コレステロール：207mg/dL

LDLコレステロール：123mg/dL

HDLコレステロール：70mg/dL

トリグリセライド：92mg/dL

血糖：84mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：107mEq/L

pH：6.0

比重：1.025

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：156 mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：3.4

赤血球：0/hpf

白血球：4/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012年12月14日よりシロリムス2mg/日より内服開始。12月26日シロリムス血中濃度測定し、4.0ng/mlのため2013年1月4日よりシロリムス3mg/日に増量。1月14日に下唇を噛んだあとのびらんが改善せず、また、1月の生理が来ないことより一旦シロリムスを1mg/日に減量したところ1月29日より生理開始、2月4日には口腔内びらんも改善した。そのため2月5日よりシロリムス3mg/日に増量した。増量により生理不順が認められた。3mg/日での血中濃度は5.0ng/mlであった。(小橋保夫)

D. 考察

近畿中央胸部疾患センターでは29例の同意取得後、25例に薬剤投与を開始した。1例妊娠を希望し本人の希望で治験を中止した。2013年3月段階でのべ90件の有害事象、4件の重篤な有害事象が発生した。重篤な有害事象の中で2件は薬剤のとの因果関係は多分あり、あるいはあるかもしれない、であった。そのうち薬剤性肺障害が1例に認められ、治験薬は中止し、現在もステロイド投与を継続している。1例小腸閉塞をきたした患者は再投与が可能であった。

有害事象の多くは口内炎、皮疹など軽微なものが多いが頻度は多い。重篤な有害事象も発生し慎重な投与が必要である。

E. 結論

目標63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. 健康被害情報

小腸閉塞、左気胸、右気胸、薬剤性肺障害

G. 研究発表

1. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-24, 2013
2. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A. Tetrspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. *Am J Respir Crit Care Med*. 186(2):170-80, 2012
3. Jeffrey J. Swigris, Hye-Seung Lee, Marsha Cohen, Yoshikazu Inoue, Joel Moss, Lianne Singer, Lisa R. Young, Francis X. McCormack. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis. *Chest* (in press), 2012
4. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]
5. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y *. A Case of Combined Sarcoidosis and Usual Interstitial Pneumonia. *Internal Medicine* 51:1893-7,2012
6. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 364(17):1595-606, 2011
7. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 37(2):465-8, 2011
8. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii I H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir.J.* 2012; 39(3): 777-780.
9. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Akira M, Arai T, Hayashi S, Inoue Y. Polymyxin-B Hemoperfusion for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Serum IL-7 as a Prognostic Marker. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases*, 28 : 113-122 2011
10. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 66(1):61-5, 2011
11. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med*. 106(2):284-93, 2012 Feb
12. Homma S *, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group, Collaborators: Kudoh S, Azuma A, Homma S, Taniguchi H, Ogura T, Mochizuki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Munakata M, Nukiwa T, Ishii Y, Yoshimura K, Oritsu M, Yoshizawa Y, Takizawa H, Ohta K, Suzuki E, Chida K, Inoue Y, Kohno N, Nishioka Y, Hamada H, Kohno S, Suga M, Taguchi Y, Noma S, Takahashi H, Kanazawa M, Sakai F, Tomii K, Tomioka Y, Takeuchi M. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):467-77

13. Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan; Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Sugiyama Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K, Miyazawa Y, Tatsumi K, Sasaki Y, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Suganuma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohroggi H, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res.* 2011 Oct 28;12:143
14. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan; Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K, Miyazawa Y, Tatsumi K, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Suganuma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohroggi K, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res.* 12:93, 2011.
15. Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Uchiyama Y, Mihara M, Inoue Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, Sakatani M. Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than anti-TNF- α antibody in mice. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:404929. Epub 2011 Feb 22.
16. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, De la Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M. Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin.* 7:60-7, 2011
17. Inoue Y *. APSR Respiratory update, APSR education publication 3(5), Jun. 2011
18. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, McMurray DN, Sakatani M. Novel Prophylactic Vaccine Using a Prime-Boost Method and Hemagglutinating Virus of Japan-Envelope against Tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:549281. Epub 2011 Mar 7.
19. Trapnell BC, Nakata K, Inoue Y. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Molecular Basis of Pulmonary Disease Insights from Rare Lung Disorders.* p.111-132. Humana Press, Springer New York Dordrecht Heidelberg London. Edited by Francis X. McCormack, MD, Ralph J. Panos, MD, Bruce C. Trapnell, MD, 2010
20. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 181:1345-54, 2010
21. McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y.

- Lymphangioliomyomatosis. Murray&Nadel's textbook of respiratory medicine. Saunders Elsevier p. 1496-1515, (Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Ed.), 2010
22. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioliomyomatosis from Other Diseases. *Chest*. 2010 Sep;138(3):674-81
23. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F. International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol*. 8(1) 81-87, 2010
24. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Collaborators (77) Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Sugiyama Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K, Miyazawa Y, Tatsumi K, Sasaki Y, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Sukanuma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohrogi H, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 35(4):821-9, 2010
25. Ishii H, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Comparative study of high-resolution ct findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*. 136(5):1348-55, 2009
26. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology*. 251: 271-9, 2009.
27. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: Inspiratory and expiratory assessment. *AJR*, 192:267-72, 2009
28. Shojima J, Tanaka G, Inoue Y, et al. Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis*. 199(11): 1707-15, 2009
29. Okada M, Kita Y, Inoue Y, et al. Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine*. 27(25-26):3267-70, 2009
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし。
1. 特許取得
記載すべきことなし。
 2. 実用新案登録
記載すべきことなし。
 3. その他
記載すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

北海道大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：長井 桂、鈴木 雅、吉田 貴之、猪又 崇志、

眞木 賀奈子、南須原 康行、西村 正治

施設名：北海道大学病院

A. 研究の目的、必要性

北海道地域のLAM患者のQOLの向上が喫緊の課題となっている。シロリムスは、肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、安全性の確立が重要である。また、薬物濃度のトラフ値を測定し、用量を調節する必要もある。本研究の目的は、①治験データをPMDAに報告し、薬事承認を得るとともに、②シロリムスの長期投与の安全性を確立すること、③北海道地域におけるLAM治療拠点を創ることである。

B. 本医師主導治験の計画と方法

本治験は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、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の支援を得て実施される多施設共同医師主導治験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、全国9施設で統一プロトコールに基づいて行われる。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書標題：リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性に関する多施設共同治験-安全性を主要評価項目とした医師主導治験-

治験調整委員会：プロトコールの立案、倫理申請、規制当局、製薬企業との連絡交渉を行う。

調整医師：中田 光、井上義一、瀬山邦明、田澤立之、高田俊範、GCPアドバイザー：三上礼子

情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部 EDC作成、管理、データ解析 赤澤宏平

治験調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

血清バイオマーカー測定 (VEGF-D)：井上義一
治験実施施設：北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部

附属病院、京都大学医学部附属病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、新潟大学医歯学総合病院、広島大学病院、福岡大学病院

受託臨床試験機関 (CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メデフィ社およびノーベルファーマ社に委託する。

治験薬提供：ファイザー社が提供する。

目標症例数： 3

登録期間： 2012年10月11日～2012年12月31日

治験デザイン：第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス（ラパマイシン）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目：1) 肺一秒量 2) 努力生肺活量 3) QOLアンケート調査 4) 血清VEGF-D

選択基準：

- a. 18歳以上の女性
- b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者
- c. 胸部HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1)～4)のいずれかを認める。
 - 1) 生検によってLAMが確認されたこと
 - 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと
 - 3) 血清VEGF-D値 \geq 800pg/mLであること
 - 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳び胸水や乳び腹水の合併；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

治験のスケジュール：

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計3例を登録した。2013年1月12日に全施設が東京に集まり、登録症例の症例検討を行った。Visit 4, 5において、薬物動態調査を10例において実施する。一方、50例が6ヶ月間服薬を終える2013年5月以降に6ヶ月目のデータとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行う。その後、50例が1年服薬を終える2013年11月から中間報告書を作成し、2014年3月頃を目標にPMDAに提出する。その時点で薬事承認の見込みである。

治験の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また、それぞれの発現率を算出するとともに、発生した有害事象および副作用²を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6, 12, 18, 24ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量 3) 血清 VEGF-D 濃度 4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax、Tmax)、すべての患者における血中トラフ値 5) 骨塩量の変化 6) 血清エストロゲン、プロジェストロン、テストステロン値の変化(女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較

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、2012年9月までに承認を得た。また、プロトコールと同意説明文書は安全性監視委員会により審査修正を受け、2012年1月までに確定した。
2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。
3. 本試験の開始にあたり、全担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する(添付)。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

ベースライン時の症例背景データ及び主な検査データを以下に示す。

症例：004-001

年齢：44歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：他の薬物によるアレルギー、乳び胸水、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、腹部リンパ管腫、脂質異常症

所見：身長162.4cm、体重63.4kg、脈拍76/分、
血圧104/71mmHg

肺機能：

FEV1：1.49L

FVC：3.51 L

DLCO：4.53ml/min/mmHg

TLC：5.69L

FRC：2.97L

RV：2.28L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

囊胞性変化：あり

過膨張：あり

検査データ：

検査日：2012年10月25日

白血球数：6500/ μ L

赤血球数：535 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.9g/dL

ヘマトクリット：44.5%

血小板：21 $\times 10^4$ / μ L