

受託臨床試験機関(CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メディファ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。

登録症例数：29

中止症例数：7

現服薬症例数：22

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) 努力性肺活量  
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8月1日より患者登録を開始し、合計29例を登録した。現在22例に投薬している。全50例が6ヶ月間服薬を終えた2013年6月に6ヶ月目のデータロックし、6ヶ月総括報告書の作成を行なった。この報告書は、同年9月27日の治験調整委員会で承認され、10月21日にPMDAに提出されるとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行った。その後、50例が1年服薬を終えた2014年1月から12ヶ月総括報告書を作成し、2014年3月頃を目標にPMDAに提出する。それに先だって、PMDAによるGCP適合性調査が行われる。2014年6月に薬事承認の見込みである。被験者への投薬はその後も続き、2014年12月をもって投薬を

終了する。2015年1月にデータロック、最終総括報告書の作成に着手し、3月以降にPMDAに提出し、治験は終了する。

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<sup>注2</sup>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ヶ月目を行う。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、プロゲステロン、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

論理面への配慮

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、2013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、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思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思を再度確認するとともに、事前に治験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ベースライン時と6ヶ月、12ヶ月の検査データを以下に示す。

症例背景

症例：003-005  
年齢：48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）、  
血管筋脂肪腫（腎臓）、血尿  
所見：身長153.0cm、体重47.5kg、脈拍73/分、血圧  
120/74mmHg  
腎血管筋脂肪腫が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.36L  
FVC：2.63L  
DLCO：8.16ml/min/mmHg  
TLC：4.59L  
FRC：2.55L  
RV：1.59L

6ヶ月

FEV1：1.48L  
FVC：2.68L

12ヶ月

FEV1：1.46L  
FVC：2.73L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月06日  
白血球数：5700/ $\mu$ L  
赤血球数：476 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.3g/dL  
ヘマトクリット：43.8%  
血小板：20.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：65.0%  
桿状核球：0%  
好酸球：5.0%  
好塩基球：0%  
リンパ球：26.0%  
単球：4.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：17IU/L  
ALT(GPT)：14IU/L  
ALP：115IU/L  
総ビリルビン：0.54mg/dL  
総タンパク：7.4g/dL  
BUN：23.9mg/dL  
クレアチニン：0.75mg/dL

総コレステロール：202mg/dL  
LDLコレステロール：132mg/dL  
HDLコレステロール：60mg/dL  
トリグリセライド：90mg/dL  
血糖：84mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：4.8mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.030  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：151mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：17.3  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：0/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-  
エストロゲン測定：7.4pg/mL  
プロゲステロン測定：0.3ng/mL  
テストステロン測定：0.156ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年03月18日  
白血球数：7400/ $\mu$ L  
赤血球数：500 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL  
ヘマトクリット：42.5%  
血小板：25.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：67%  
桿状核球：2%  
好酸球：3%  
好塩基球：1%  
リンパ球：23%  
単球：6%  
その他：0%  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：14IU/L  
ALP：168IU/L  
総ビリルビン：0.28mg/dL  
総タンパク：7.4g/dL  
BUN：13.3mg/dL  
クレアチニン：0.58mg/dL

総コレステロール：233mg/dL  
LDLコレステロール：129mg/dL  
HDLコレステロール：42mg/dL  
トリグリセライド：376mg/dL  
血糖：93mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：3.4mEq/L  
Cl：105mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.015  
尿糖：-  
尿蛋白：1+  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：44mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：667.7  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年09月25日  
白血球数：6900/ $\mu$ L  
赤血球数：493 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL  
ヘマトクリット：39.4%  
血小板：22.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：61.0%  
桿状核球：1%  
好酸球：7.0%  
好塩基球：2.0%  
リンパ球：23.0%  
単球：7.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：25IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：192IU/L  
総ビリルビン：0.43mg/dL  
総タンパク：7.1g/dL  
BUN：10.1mg/dL  
クレアチニン：0.63mg/dL  
総コレステロール：221mg/dL  
LDLコレステロール：132mg/dL  
HDLコレステロール：48mg/dL  
トリグリセライド：205mg/dL  
血糖：84mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：3.6mEq/L

Cl：106mEq/L  
pH：7.0  
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：50mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：254.4  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：0-1/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：122.0pg/mL  
プロゲステロン測定：<=0.1ng/mL  
テストステロン測定：0.345ng/mL

#### 治療経過：

主な有害事象は、蕁麻疹、下痢、発熱、息切れ、感染性腸炎、左顎痛、皮疹、耳痛、頭痛、口内炎など。2013年8月に他院からクラリスロマシンが処方される逸脱があった。

#### 症例背景

症例：003-002  
年齢：62歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症、結節性硬化症  
合併症：労作時呼吸困難、慢性的な咳、血管筋脂肪腫（腎臓）、血尿、卵巣摘出、結節性硬化症、皮質結節、脂質異常症、顔面血管線維腫、その他血管線維腫  
所見：身長151.0cm、体重51.3kg、脈拍79/分、血圧113/65mmHg  
顔面血管線維腫、顔面血管線維腫、腎血管筋脂肪腫が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：1.03L  
FVC：1.75L  
DLCO：12.75ml/min/mmHg  
TLC：3.94L  
FRC：2.34L  
RV：1.80L  
6ヶ月  
FEV1：0.93L  
FVC：1.70L

12ヶ月  
FEV1 : 0.96L  
FVC : 1.78L

#### 治療前後の検査データの推移

##### ベースライン

採取日 : 2012年09月12日  
白血球数 : 5200/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $501 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 15.3g/dL  
ヘマトクリット : 44.9%  
血小板 :  $17.8 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 60.0%  
桿状核球 : 1.0%  
好酸球 : 3.0%  
好塩基球 : 0%  
リンパ球 : 31.0%  
単球 : 6.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 31IU/L  
ALT(GPT) : 33IU/L  
ALP : 324IU/L  
総ビリルビン : 1.06mg/dL  
総タンパク : 7.4g/dL  
BUN : 11.9mg/dL  
クレアチニン : 0.74mg/dL  
総コレステロール : 173mg/dL  
LDLコレステロール : 51mg/dL  
HDLコレステロール : 109mg/dL  
トリグリセライド : 82mg/dL  
血糖 : 103mg/dL  
Na : 141mEq/L  
K : 4.3mEq/L  
Cl : 105mEq/L  
pH : 5.5  
比重 : 1.020  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 :  $\pm$   
尿中クレアチニン : 108mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 5.6  
赤血球 : 0-1/hpf  
白血球 : 1以下/hpf  
尿細菌 : -  
HBs抗原 : -  
HBs抗体 : -  
HBc抗体 : -

HCV抗体 : -  
エストロゲン測定 : 5.0以下pg/mL  
プロジェストロン測定 : 0.2ng/mL  
テストステロン測定 : 0.085ng/mL

##### 6ヶ月

採取日 : 2013年03月21日  
白血球数 : 5100/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $523 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.9g/dL  
ヘマトクリット : 44.4%  
血小板 :  $20.0 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 63%  
桿状核球 : 2%  
好酸球 : 1%  
好塩基球 : 0%  
リンパ球 : 33%  
単球 : 3%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 27IU/L  
ALT(GPT) : 23IU/L  
ALP : 365IU/L  
総ビリルビン : 0.55mg/dL  
総タンパク : 7.2g/dL  
BUN : 11.6mg/dL  
クレアチニン : 0.64mg/dL  
総コレステロール : 200mg/dL  
LDLコレステロール : 69mg/dL  
HDLコレステロール : 103mg/dL  
トリグリセライド : 154mg/dL  
血糖 : 81mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 4.6mEq/L  
Cl : 106mEq/L  
pH : 7.0  
比重 : 1.010  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 38mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 6.3  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 0/hpf  
尿細菌 : -  
12ヶ月  
採取日 : 2013年09月18日

白血球数：5500/ $\mu$ L  
赤血球数：531 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.0g/dL  
ヘマトクリット：44.1%  
血小板：19.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：64.0%  
桿状核球：4%  
好酸球：3.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：25.0%  
単球：7.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：22IU/L  
ALT(GPT)：18IU/L  
ALP：286IU/L  
総ビリルビン：0.99mg/dL  
総タンパク：7.4g/dL  
BUN：10.6mg/dL  
クレアチニン：0.74mg/dL  
総コレステロール：186mg/dL  
LDLコレステロール：71mg/dL  
HDLコレステロール：104mg/dL  
トリグリセライド：133mg/dL  
血糖：94mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.1mEq/L  
Cl：105mEq/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：131mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：7.6  
赤血球：1以下/hpf  
白血球：1以下/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：6.9pg/mL  
プロゲステロン測定：0.2ng/mL  
テストステロン測定：0.289ng/mL

#### 治療経過：

2012年8月15日同意取得。9月20日から内服開始。9月26日、腹痛、嘔吐認め、subileusとして他院入院。絶食、投薬で改善。10月22日から内服再開。Subileusの再発なし。抜歯のため、2013年2月1日から一時休薬するも再開。しかし、2013年4月に再度、肺炎にて

中断。改善後、2013年5月再開。

#### 症例背景

症例：003-004  
年齢：39歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：労作時呼吸困難、喀血、腹痛、血管筋脂肪腫（腎臓）、腎摘出、皮疹  
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴  
所見：身長159.2cm、体重69.8kg、脈拍77/分、血圧165/105mmHg  
全身症状として、hypertensionを呈し、触診による痛みが観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：2.54L  
FVC：2.99L  
DLCO:15.39ml/min/mmHg  
TLC:4.60L  
FRC：2.40L  
RV：1.28L

6ヶ月

FEV1：2.51L  
FVC：3.09L

12ヶ月

FEV1：2.67L  
FVC：3.25L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日：2012年09月13日  
白血球数：6400/ $\mu$ L  
赤血球数：520 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.8g/dL  
ヘマトクリット：44.4%  
血小板：26.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：60%  
桿状核球：2.0%  
好酸球：4.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：30.0%  
単球：5.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：18IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L

ALP : 194IU/L  
総ビリルビン : 1.47mg/dL  
総タンパク : 7.3g/dL  
BUN : 11.9mg/dL  
クレアチニン : 0.87mg/dL  
総コレステロール : 197mg/dL  
LDLコレステロール : 141mg/dL  
HDLコレステロール : 45mg/dL  
トリグリセライド : 134mg/dL  
血糖 : 92mg/dL  
Na : 141mEq/L  
K : 4.2mEq/L  
Cl : 104mEq/L  
pH : 6.5  
比重 : 1.025  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 179mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 14.4  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 30-49/hpf  
尿細菌 : 5+  
HBs抗原 : -  
HBs抗体 : -  
HBc抗体 : -  
HCV抗体 : -  
エストロゲン測定 : 60.2pg/mL  
プロゲステロン測定 : 1.4ng/mL  
テストステロン測定 : 0.571ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年03月27日  
白血球数 : 5800/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $565 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 15.0g/dL  
ヘマトクリット : 46.7%  
血小板 :  $26.1 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 68%  
桿状核球 : 5%  
好酸球 : 1%  
好塩基球 : 2%  
リンパ球 : 26%  
単球 : 3%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 18IU/L  
ALT(GPT) : 18IU/L

ALP : 221IU/L  
総ビリルビン : 1.03mg/dL  
総タンパク : 7.3g/dL  
BUN : 9.4mg/dL  
クレアチニン : 0.65mg/dL  
総コレステロール : 189mg/dL  
LDLコレステロール : 110mg/dL  
HDLコレステロール : 45mg/dL  
トリグリセライド : 242mg/dL  
血糖 : 96mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 3.8mEq/L  
Cl : 105mEq/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 : 177mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 23.6  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 1以下/hpf  
尿細菌 : -

12ヶ月

採取日 : 2013年09月19日  
白血球数 : 7500/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $559 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 15.5g/dL  
ヘマトクリット : 45.9%  
血小板 :  $25.4 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 60.0%  
桿状核球 : 1.0%  
好酸球 : 3.0%  
好塩基球 : 1.0%  
リンパ球 : 30.0%  
単球 : 6.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 24IU/L  
ALT(GPT) : 22IU/L  
ALP : 255IU/L  
総ビリルビン : 0.89mg/dL  
総タンパク : 8.5g/dL  
BUN : 7.2mg/dL  
クレアチニン : 0.69mg/dL  
総コレステロール : 275mg/dL  
LDLコレステロール : 183mg/dL

HDLコレステロール：52mg/dL  
トリグリセライド：315mg/dL  
血糖：101mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.010  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：107mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：34.2  
赤血球：0/hpf  
白血球：10-19/hpf  
尿細菌：1+  
エストロゲン測定：53.0pg/mL  
プロゲステロン測定：0.2ng/mL  
テストステロン測定：0.713ng/mL

#### 治療経過：

2013年3月26-28日、PK採血にて入院。同年4月3日には薬剤性肺炎としてシロリムス投与を中止。ステロイド等は使用することなく改善した。2013年7月5日からシロリムスを再開した。2013年9月にはも毛囊炎で休薬し、10月から再開した。その他有害事象は嘔吐、感冒など。

#### 症例背景

症例：003-007  
年齢：38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、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、慢性的な咳、腹部リンパ管腫、血管筋脂肪腫（腎臓）、塞栓形成（腎臓）、脂質異常症、皮疹  
所見：身長164.2cm、体重76.0kg、脈拍86/分、血圧128/85mmHg  
触診による痛み、腎血管筋脂肪腫が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：1.38L  
FVC：1.71L  
DLCO:10.71ml/min/mmHg  
TLC:3.93L  
FRC：1.87L

RV：1.33L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月20日  
白血球数：6000/ $\mu$ L  
赤血球数：517 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.4g/dL  
ヘマトクリット：43.8%  
血小板：38.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：53%  
桿状核球：1%  
好酸球：4.0%  
好塩基球：0%  
リンパ球：36.0%  
単球：7.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：34IU/L  
ALT(GPT)：42IU/L  
ALP：485IU/L  
総ビリルビン：0.29mg/dL  
総タンパク：7.9g/dL  
BUN：13.7mg/dL  
クレアチニン：0.78mg/dL  
総コレステロール：190mg/dL  
LDLコレステロール：115mg/dL  
HDLコレステロール：45mg/dL  
トリグリセライド：183mg/dL  
血糖：98mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.7mEq/L  
Cl：105mEq/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：187mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：3.6  
赤血球：0/hpf  
白血球：1以下/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：+  
HBc抗体：+  
HCV抗体：-  
エストロゲン測定：24.2pg/mL

プロジェストロン測定：<=0.1ng/mL  
テストステロン測定：0.401ng/mL

#### 治療経過：

シロリムス投与には至らず。

#### 症例背景

症例：003-011  
年齢：63歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：気胸、労作時呼吸困難、子宮摘出  
所見：身長154.3cm、体重53.9kg、脈拍88/分、血圧116/68mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.17L  
FVC：3.34L  
DLCO：9.02ml/min/mmHg  
TLC：4.71L  
FRC：2.81L  
RV：1.32L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月27日  
白血球数：6200/ $\mu$ L  
赤血球数：461 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL  
ヘマトクリット：42.8%  
血小板：18.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：74.0%  
桿状核球：1.0%  
好酸球：1.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：21.0%  
単球：3.0%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：25IU/L  
ALT(GPT)：28IU/L  
ALP：195IU/L  
総ビリルビン：0.67mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：8.5mg/dL  
クレアチニン：0.57mg/dL  
総コレステロール：222mg/dL  
LDLコレステロール：119mg/dL  
HDLコレステロール：44mg/dL

トリグリセライド：232mg/dL

血糖：82mg/dL

Na：143mEq/L

K：4.5mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：6.5

比重：1.010

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：101mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：12.8

赤血球：0/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：-

HBs抗原：-

HBs抗体：+

HBc抗体：+

HCV抗体：-

エストロゲン測定：5.0以下pg/mL

プロジェストロン測定：0.2ng/mL

テストステロン測定：0.294ng/mL

#### 治療経過：

シロリムス開始には至らず。

#### 症例背景

症例：003-003

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、乳び腹水、腹部リンパ管腫

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴

所見：身長158.0cm、体重42.8kg、脈拍79/分、血圧100/53mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：0.84L

FVC：2.20L

DLCO：5.13ml/min/mmHg

TLC：3.86L

FRC：2.29L

RV：1.32L

6ヶ月

FEV1：



FVC :

12ヶ月

FEV1 :

FVC :

### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年09月20日

白血球数 : 5100/ $\mu$ L

赤血球数 : 497 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 16.2g/dL

ヘマトクリット : 47.0%

血小板 : 21.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 76%

桿状核球 : 1%

好酸球 : 0%

好塩基球 : 0%

リンパ球 : 18.0%

単球 : 6.0%

その他 : 0%

AST(GOT) : 19IU/L

ALT(GPT) : 13IU/L

ALP : 327IU/L

総ビリルビン : 0.74mg/dL

総タンパク : 7.6g/dL

BUN : 9.6mg/dL

クレアチニン : 0.57mg/dL

総コレステロール : 135mg/dL

LDLコレステロール : 73mg/dL

HDLコレステロール : 44mg/dL

トリグリセライド : 80mg/dL

血糖 : 79mg/dL

Na : 141mEq/L

K : 4.4mEq/L

Cl : 106mEq/L

pH : 5.5

比重 :  $\geq 1.030$

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 262mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 5.1

赤血球 : 0/hpf

白血球 : 5-9/hpf

尿細菌 : -

HBs抗原 : -

HBs抗体 : -

HBc抗体 : -

HCV抗体 : -

エストロゲン測定 : 61.0pg/mL

プロジェステロン測定 : 0.2ng/mL

テストステロン測定 : 0.245ng/mL

ベースライン

採取日 : 2012年10月26日

白血球数 : 4700/ $\mu$ L

赤血球数 : 496 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 15.9g/dL

ヘマトクリット : 46.4%

血小板 : 20.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 61.0%

桿状核球 : 1%

好酸球 : 4.0%

好塩基球 : 2.0%

リンパ球 : 27.0%

単球 : 6.0%

その他 : 0%

AST(GOT) : 23IU/L

ALT(GPT) : 21IU/L

ALP : 410IU/L

総ビリルビン : 0.68mg/dL

総タンパク : 7.6g/dL

BUN : 6.6mg/dL

クレアチニン : 0.53mg/dL

総コレステロール : 140mg/dL

LDLコレステロール : 81mg/dL

HDLコレステロール : 46mg/dL

トリグリセライド : 80mg/dL

血糖 : 71mg/dL

Na : 139mEq/L

K : 4.2mEq/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 : 82mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 8.5

赤血球 : 0/hpf

白血球 : 1以下/hpf

尿細菌 : -

HBs抗原 : -

HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-  
エストロゲン測定：180.2pg/mL  
プロジェストロン測定：15.1ng/mL  
テストステロン測定：0.292ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年05月21日  
白血球数：4100/ $\mu$ L  
赤血球数：501 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.7g/dL  
ヘマトクリット：46.3%  
血小板：23.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：71.0%  
桿状核球：1%  
好酸球：2.0%  
好塩基球：3.0%  
リンパ球：20.0%  
単球：4.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：58IU/L  
ALT(GPT)：85IU/L  
ALP：666IU/L  
総ビリルビン：0.51mg/dL  
総タンパク：7.9g/dL  
BUN：6.1mg/dL  
クレアチニン：0.53mg/dL  
総コレステロール：149mg/dL  
LDLコレステロール：94mg/dL  
HDLコレステロール：42mg/dL  
トリグリセライド：74mg/dL  
血糖：81mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：5.1mEq/L  
Cl：102mEq/L  
pH：6.5  
比重：<=1.005  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：41mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：4.4  
赤血球：0/hpf  
白血球：0/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年11月06日  
白血球数：4300/ $\mu$ L  
赤血球数：517 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.7g/dL  
ヘマトクリット：45.0%  
血小板：23.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：67.0%  
桿状核球：3.0%  
好酸球：3.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：24.0%  
単球：5.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：42IU/L  
ALT(GPT)：31IU/L  
ALP：437IU/L  
総ビリルビン：0.51mg/dL  
総タンパク：7.9g/dL  
BUN：5.9mg/dL  
クレアチニン：0.47mg/dL  
総コレステロール：177mg/dL  
LDLコレステロール：122mg/dL  
HDLコレステロール：49mg/dL  
トリグリセライド：77mg/dL  
血糖：72mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.4mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：7.5  
比重：1.010  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：45mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：5.1  
赤血球：0/hpf  
白血球：0/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：43.7pg/mL  
プロジェストロン測定：0.3ng/mL  
テストステロン測定：0.151ng/mL

#### 治療経過：

2012/11/07 よりシロリムス 2mg 内服開始。腹水は改善せず、2013/03/13 左気胸再発のためシロリムス投薬中止した。気胸に対しては、近医にて脱気にて

改善した。2013/05/21 より長時間作用性抗コリン薬吸入も追加。気胸が改善したため 2013/08/7 よりシロリムス 1mg で再開した。現在、肺移植を考慮し、近畿肺移植検討会にて検討中。

### 症例背景

症例：003-012

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、皮疹

所見：身長164.9cm、体重59.9kg、脈拍50/分、血圧105/67mmHg

皮疹が観られた。

### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.61L

FVC：3.34L

DLCO:18.41ml/min/mmHg

TLC:5.12L

FRC：2.90L

RV：1.72L

6ヶ月

FEV1：2.58L

FVC：3.27L

12ヶ月

FEV1：2.63L

FVC：3.33L

### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月28日

白血球数：3700/ $\mu$ L

赤血球数：414 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：13.5g/dL

ヘマトクリット：38.4%

血小板：20.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：63%

桿状核球：3%

好酸球：2%

好塩基球：1%

リンパ球：29%

単球：5%

その他：0%

AST(GOT)：15IU/L

ALT(GPT)：11IU/L

ALP：205IU/L

総ビリルビン：0.50mg/dL

総タンパク：6.5g/dL

BUN：10.3mg/dL

クレアチニン：0.66mg/dL

総コレステロール：197mg/dL

LDLコレステロール：115mg/dL

HDLコレステロール：76mg/dL

トリグリセライド：44mg/dL

血糖：95mg/dL

Na：142mEq/L

K：4.3mEq/L

Cl：109mEq/L

pH：7.0

比重：1.015

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：±

尿中クレアチニン：125mg/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：-

エストロゲン測定：38.5pg/mL

プロゲステロン測定：0.2ng/mL

テストステロン測定：0.233ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年04月10日

白血球数：3400/ $\mu$ L

赤血球数：480 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.3g/dL

ヘマトクリット：41.2%

血小板：17.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：47.0%

桿状核球：7%

好酸球：7.0%

好塩基球：0%

リンパ球：34.0%

単球：12.0%

その他：0%

AST(GOT)：27IU/L

ALT(GPT)：26IU/L

ALP : 192IU/L  
総ビリルビン : 0.53mg/dL  
総タンパク : 6.6g/dL  
BUN : 10.2mg/dL  
クレアチニン : 0.63mg/dL  
総コレステロール : 263mg/dL  
LDLコレステロール : 170mg/dL  
HDLコレステロール : 80mg/dL  
トリグリセライド : 86mg/dL  
血糖 : 89mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 3.9mEq/L  
Cl : 108mEq/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 : 153mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 4.8  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 5-9/hpf  
尿細菌 : 2+

12ヶ月

採取日 : 2013年10月18日  
白血球数 : 4500/ $\mu$ L  
赤血球数 : 466 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.3g/dL  
ヘマトクリット : 41.5%  
血小板 : 22.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 64.0%  
桿状核球 : 2.0%  
好酸球 : 2.0%  
好塩基球 : 0%  
リンパ球 : 31.0%  
単球 : 3.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 17IU/L  
ALT(GPT) : 17IU/L  
ALP : 178IU/L  
総ビリルビン : 0.80mg/dL  
総タンパク : 6.9g/dL  
BUN : 8.9mg/dL  
クレアチニン : 0.65mg/dL  
総コレステロール : 234mg/dL  
LDLコレステロール : 142mg/dL

HDLコレステロール : 87mg/dL  
トリグリセライド : 49mg/dL  
血糖 : 90mg/dL  
Na : 141mEq/L  
K : 4.2mEq/L  
Cl : 108mEq/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 : 162mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 2.9  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 5-9/hpf  
尿細菌 : 1+  
エストロゲン測定 : 230.7pg/mL  
プロゲステロン測定 : 9.8ng/mL  
テストステロン測定 : 0.289ng/mL

#### 治療経過 :

トラフ低値のために2012年12月シロリムスを3mgへ増量。その後、白血球減少、好中球減少が発生し、中断。1mgで再開後は、白血球減少は再発せず、トラフも低値であったが、患者様の希望もあって増量は行わず。

#### 症例背景

症例 : 003-001

年齢 : 44歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 気胸、労作時呼吸困難、喀血、腹部リンパ管腫、腹痛、血管筋脂肪腫(腎臓)、卵巣摘出、脂質異常症

所見 : 身長160.2cm、体重53.9kg、脈拍87/分、血圧112/77mmHg

触診による痛み、腎血管筋脂肪腫が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.13L

FVC : 3.71L

DLC0 : 6.42ml/min/mmHg

TLC : 5.44L

FRC : 2.99L

RV : 1.53L

6ヶ月

FEV1 : 1.08L  
FVC : 3.36L

12ヶ月  
FEV1 : 1.17L  
FVC : 3.65L

#### 治療前後の検査データの推移

##### ベースライン

採取日 : 2012年10月04日  
白血球数 : 4500/ $\mu$ L  
赤血球数 : 535 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.4g/dL  
ヘマトクリット : 43.6%  
血小板 : 27.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 73.0%  
桿状核球 : 0.0%  
好酸球 : 4.0%  
好塩基球 : 1.0%  
リンパ球 : 16.0%  
単球 : 6.0%  
その他 : 0.0%  
AST(GOT) : 13IU/L  
ALT(GPT) : 16IU/L  
ALP : 185IU/L  
総ビリルビン : 0.60mg/dL  
総タンパク : 7.6g/dL  
BUN : 5.4mg/dL  
クレアチニン : 0.58mg/dL  
総コレステロール : 245mg/dL  
LDLコレステロール : 179mg/dL  
HDLコレステロール : 53mg/dL  
トリグリセライド : 114mg/dL  
血糖 : 86mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 4.5mEq/L  
Cl : 106mEq/L  
pH : 6.5  
比重 :  $\leq 1.005$   
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 39mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 6.9  
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 :  
エストロゲン測定 : 226.2pg/mL  
プロジェストロン測定 : 1.0ng/mL  
テストステロン測定 : 0.33ng/mL

##### 6ヶ月

採取日 : 2013年04月12日  
白血球数 : 3900/ $\mu$ L  
赤血球数 : 554 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.8g/dL  
ヘマトクリット : 44.9%  
血小板 : 22.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 60.0%  
桿状核球 : 1.0%  
好酸球 : 6.0%  
好塩基球 : 1.0%  
リンパ球 : 25.0%  
単球 : 8.0%  
その他 : 0.0%  
AST(GOT) : 17IU/L  
ALT(GPT) : 17IU/L  
ALP : 186IU/L  
総ビリルビン : 0.75mg/dL  
総タンパク : 7.5g/dL  
BUN : 5.5mg/dL  
クレアチニン : 0.57mg/dL  
総コレステロール : 225mg/dL  
LDLコレステロール : 148mg/dL  
HDLコレステロール : 68mg/dL  
トリグリセライド : 100mg/dL  
血糖 : 74mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 4.2mEq/L  
Cl : 105mEq/L  
pH : 7.0  
比重 :  $\leq 1.005$   
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 48mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 5.6  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 0/hpf

尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月23日

白血球数：3000/ $\mu$ L

赤血球数：533 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：13.8g/dL

ヘマトクリット：42.3%

血小板：25.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：61.0%

桿状核球：1.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：33.0%

単球：3.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：16IU/L

ALT(GPT)：14IU/L

ALP：243IU/L

総ビリルビン：0.62mg/dL

総タンパク：7.2g/dL

BUN：5.5mg/dL

クレアチニン：0.56mg/dL

総コレステロール：234mg/dL

LDLコレステロール：163mg/dL

HDLコレステロール：69mg/dL

トリグリセライド：77mg/dL

血糖：82mg/dL

Na：143mEq/L

K：3.8mEq/L

Cl：107mEq/L

pH：7.0

比重： $\leq 1.005$

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：42mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：8.6

赤血球：0/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：-

エストロゲン測定：165.6pg/mL

プロゲステロン測定：0.3ng/mL

テストステロン測定：0.244ng/mL

治療経過：

経過中、トラフ低値にて2003年1月28日からシロ

リムス3mgへ増量。口内炎と左鼠径部痛の有害事象を認めた。

症例背景

症例：003-014

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、腹部リンパ管腫

所見：身長155.4cm、体重45.6kg、脈拍94/分、血圧115/66mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：

FVC：

DLCO：

TLC：

FRC：

RV：

6ヶ月

FEV1：

FVC：

12ヶ月

FEV1：

FVC：

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年10月05日

白血球数：5900/ $\mu$ L

赤血球数：480 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.5g/dL

ヘマトクリット：42.9%

血小板：24.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：73%

桿状核球：2%

好酸球：0%

好塩基球：0%

リンパ球：22.0%

単球：5%

その他：0%

AST(GOT)：15IU/L

ALT(GPT)：8IU/L

ALP：158IU/L

総ビリルビン：0.71mg/dL

総タンパク：7.0g/dL

BUN : 4.6mg/dL  
クレアチニン : 0.54mg/dL  
総コレステロール : 159mg/dL  
LDLコレステロール : 73mg/dL  
HDLコレステロール : 82mg/dL  
トリグリセライド : 82mg/dL  
血糖 : 85mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 3.7mEq/L  
Cl : 105mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.005以下  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 31mg/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 : -  
エストロゲン測定 : 73.1pg/mL  
プロゲステロン測定 : 2.0ng/mL  
テストステロン測定 : 0.389ng/mL

#### 6ヶ月

採取日 : 2013年04月12日  
白血球数 : 4600/ $\mu$ L  
赤血球数 : 572 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 16.2g/dL  
ヘマトクリット : 48.0%  
血小板 : 24.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 59.0%  
桿状核球 : 8%  
好酸球 : 3.0%  
好塩基球 : 1.0%  
リンパ球 : 30.0%  
単球 : 7.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 22IU/L  
ALT(GPT) : 16IU/L  
ALP : 219IU/L  
総ビリルビン : 0.57mg/dL  
総タンパク : 7.9g/dL

BUN : 6.4mg/dL  
クレアチニン : 0.46mg/dL  
総コレステロール : 224mg/dL  
LDLコレステロール : 125mg/dL  
HDLコレステロール : 91mg/dL  
トリグリセライド : 80mg/dL  
血糖 : 90mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 3.4mEq/L  
Cl : 103mEq/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 : 32mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 9.7  
赤血球 : 1以下/hpf  
白血球 : 0/hpf  
尿細菌 : -

#### 12ヶ月

採取日 : 2013年09月27日  
白血球数 : 5400/ $\mu$ L  
赤血球数 : 550 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 15.2g/dL  
ヘマトクリット : 44.4%  
血小板 : 25.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 69.0%  
桿状核球 : 6%  
好酸球 : 1.0%  
好塩基球 : 0%  
リンパ球 : 28.0%  
単球 : 2.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 20IU/L  
ALT(GPT) : 14IU/L  
ALP : 202IU/L  
総ビリルビン : 0.73mg/dL  
総タンパク : 7.3g/dL  
BUN : 7.1mg/dL  
クレアチニン : 0.46mg/dL  
総コレステロール : 200mg/dL  
LDLコレステロール : 111mg/dL  
HDLコレステロール : 82mg/dL  
トリグリセライド : 74mg/dL  
血糖 : 88mg/dL

Na : 142mEq/L  
K : 3.6mEq/L  
Cl : 107mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.020  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : 2+  
尿中クレアチニン : 116mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 8.8  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 0/hpf  
尿細菌 : 1+  
エストロゲン測定 : 104.0pg/mL  
プロゲステロン測定 : 1.3ng/mL  
テストステロン測定 : 82.3ng/mL

#### 治療経過 :

主な有害事象は、頭痛、口内炎、口唇炎、生理不順、無月経など。

#### 症例背景

症例 : 003-016  
年齢 : 49歳  
原疾患 : リンパ脈管筋腫症  
合併症 : 血尿、脂質異常症  
所見 : 身長155.7cm、体重49.8kg、脈拍70/分、血圧118/78mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 2.10L  
FVC : 2.57L  
DLCO : 17.11ml/min/mmHg  
TLC : 5.02L  
FRC : 3.07L  
RV : 2.25L

6ヶ月

FEV1 : 2.12L  
FVC : 2.73L

12ヶ月

FEV1 : 1.93L  
FVC : 2.24L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年10月10日  
白血球数 : 4100/ $\mu$ L  
赤血球数 : 390 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ 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 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L  
好中球 : 55%  
桿状核球 : 5%  
好酸球 : 6.0%  
好塩基球 : 0%  
リンパ球 : 36.0%  
単球 : 3.0%  
その他 : 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 : 54mg/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以下/hpf  
尿細菌 : -  
HBs抗原 : -  
HBs抗体 : -  
HBc抗体 : -  
HCV抗体 : -  
エストロゲン測定 : 12.2pg/mL  
プロゲステロン測定 : 0.2ng/mL  
テストステロン測定 : 5.093ng/mL



6ヶ月

採取日：2013年04月24日

白血球数：3700/ $\mu$ L

赤血球数：407 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：12.2g/dL

ヘマトクリット：37.3%

血小板：22.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：55.0%

桿状核球：4%

好酸球：2.0%

好塩基球：0%

リンパ球：35.0%

単球：8.0%

その他：0%

AST(GOT)：25IU/L

ALT(GPT)：21IU/L

ALP：179IU/L

総ビリルビン：0.61mg/dL

総タンパク：7.2g/dL

BUN：8.5mg/dL

クレアチニン：0.59mg/dL

総コレステロール：210mg/dL

LDLコレステロール：88mg/dL

HDLコレステロール：104mg/dL

トリグリセライド：77mg/dL

血糖：102mg/dL

Na：146mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：107mEq/L

pH：6.0

比重：<=1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：35mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：6.3

赤血球：1-4/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月31日

白血球数：4600/ $\mu$ L

赤血球数：433 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：12.7g/dL

ヘマトクリット：37.5%

血小板：24.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：56.0%

桿状核球：5.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：38.0%

単球：3.0%

その他：0%

AST(GOT)：29IU/L

ALT(GPT)：26IU/L

ALP：184IU/L

総ビリルビン：0.57mg/dL

総タンパク：7.4g/dL

BUN：10.3mg/dL

クレアチニン：0.61mg/dL

総コレステロール：206mg/dL

LDLコレステロール：98mg/dL

HDLコレステロール：95mg/dL

トリグリセライド：66mg/dL

血糖：94mg/dL

Na：145mEq/L

K：4.0mEq/L

Cl：107mEq/L

pH：5.5

比重：1.025

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：3+

尿中クレアチニン：52mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：9.0

赤血球：5-9/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：-

エストロゲン測定：5.0以下pg/mL

プロゲステロン測定：0.1以下ng/mL

テストステロン測定：0.142ng/mL

治療経過：

歯周病で2012年11月から2013年2月まで休薬。その他有害事象は、上気道炎、白癬症、口内炎、皮疹等。

症例背景

症例：003-013

年齢：45歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、慢性的な咳、腎摘出

所見：身長149.0cm、体重40.0kg、脈拍90/分、血圧

116/79mmHg

### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 :

FVC :

DLCO:

TLC:

FRC :

RV :

6ヶ月

FEV1 :

FVC :

12ヶ月

FEV1 :

FVC :

### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年10月03日

白血球数 : 4800/ $\mu$ L

赤血球数 :  $414 \times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 13.1g/dL

ヘマトクリット : 39.0%

血小板 :  $29.7 \times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 62.0%

桿状核球 : 0%

好酸球 : 7.0%

好塩基球 : 0.0%

リンパ球 : 28.0%

単球 : 3.0%

その他 : 0%

AST(GOT) : 13IU/L

ALT(GPT) : 11IU/L

ALP : 126IU/L

総ビリルビン : 0.56mg/dL

総タンパク : 7.5g/dL

BUN : 10.3mg/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 : 111mg/dL

HDLコレステロール : 87mg/dL

トリグリセライド : 50mg/dL

血糖 : 86mg/dL

Na : 139mEq/L

K : 4.7mEq/L

Cl : 101mEq/L

pH : 6.5

比重 : 1.010

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 52mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 6.3

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 : -

エストロゲン測定 : 223.6pg/mL

プロジェストロン測定 : 10.4ng/mL

テストステロン測定 : 0.389ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年04月25日

白血球数 : 6000/ $\mu$ L

赤血球数 :  $433 \times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL

ヘマトクリット : 38.6%

血小板 :  $36.3 \times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 60.0%

桿状核球 : 2%

好酸球 : 5.0%

好塩基球 : 1.0%

リンパ球 : 27.0%

単球 : 7.0%

その他 : 0%

AST(GOT) : 19IU/L

ALT(GPT) : 18IU/L

ALP : 176IU/L

総ビリルビン : 0.43mg/dL

総タンパク : 8.0g/dL

BUN : 17.3mg/dL

クレアチニン : 0.59mg/dL

総コレステロール : 250mg/dL

LDLコレステロール : 125mg/dL

HDLコレステロール : 105mg/dL

トリグリセライド : 78mg/dL

血糖 : 112mg/dL

Na : 144mEq/L

K : 4.6mEq/L

Cl : 104mEq/L  
pH : 6.5  
比重 : 1.015  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : 1+  
尿中クレアチニン : 143mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 26.1  
赤血球 : 1以下/hpf  
白血球 : 1以下/hpf  
尿細菌 : -

12ヶ月

採取日 : 2013年10月10日  
白血球数 : 5000/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $415 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 11.6g/dL  
ヘマトクリット : 36.1%  
血小板 :  $33.5 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 67.0%  
桿状核球 : 1%  
好酸球 : 2.0%  
好塩基球 : 0%  
リンパ球 : 27.0%  
単球 : 4.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 20IU/L  
ALT(GPT) : 19IU/L  
ALP : 156IU/L  
総ビリルビン : 0.46mg/dL  
総タンパク : 7.6g/dL  
BUN : 15.7mg/dL  
クレアチニン : 0.61mg/dL  
総コレステロール : 242mg/dL  
LDLコレステロール : 138mg/dL  
HDLコレステロール : 99mg/dL  
トリグリセライド : 52mg/dL  
血糖 : 96mg/dL  
Na : 144mEq/L  
K : 4.6mEq/L  
Cl : 105mEq/L  
pH : 7.0  
比重 : 1.010  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 119mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 19.0  
赤血球 : 0/hpf  
白血球 : 0/hpf  
尿細菌 : -  
エストロゲン測定 : 50.7pg/mL  
プロゲステロン測定 : 0.4ng/mL  
テストステロン測定 : 0.232ng/mL

#### 治療経過 :

主な有害事象は、口内炎、感冒、頭皮皮疹。トラフ低値で4mgまで増量を行った。

#### 症例背景

症例 : 003-018  
年齢 : 34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（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  
腎血管筋脂肪腫が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1 : 1.46L  
FVC : 2.06L  
DLCO : 10.99ml/min/mmHg  
TLC : 3.22L  
FRC : 1.89L  
RV : 1.08L

6ヶ月

FEV1 : 1.58L  
FVC : 2.09L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日 : 2012年10月17日  
白血球数 : 4000/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $504 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 15.3g/dL  
ヘマトクリット : 44.9%  
血小板 :  $25.4 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 51%  
桿状核球 : 2.0%  
好酸球 : 5.0%  
好塩基球 : 0.0%

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：53mg/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：-  
エストロゲン測定：75.3pg/mL  
プロゲステロン測定：0.2ng/mL  
テストステロン測定：0.723ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年05月02日  
白血球数：4100/ $\mu$ L  
赤血球数：555 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.2g/dL  
ヘマトクリット：45.6%  
血小板：21.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：60.0%  
桿状核球：2.0%  
好酸球：9.0%  
好塩基球：1.0%

リンパ球：27.0%  
単球：3.0%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：24IU/L  
ALT(GPT)：12IU/L  
ALP：179IU/L  
総ビリルビン：0.79mg/dL  
総タンパク：7.9g/dL  
BUN：14.2mg/dL  
クレアチニン：0.59mg/dL  
総コレステロール：251mg/dL  
LDLコレステロール：162mg/dL  
HDLコレステロール：76mg/dL  
トリグリセライド：51mg/dL  
血糖：94mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.6mEq/L  
Cl：105mEq/L  
pH：6.5  
比重： $\leq 1.005$   
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：59mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：11.4  
赤血球：0/hpf  
白血球：1以下/hpf  
尿細菌：-

#### 治療経過：

有害事象として左足疼痛、口内炎、感冒、胃痛などを認めた。妊娠中絶を認め、2013年7月9日に試験中止となった。

#### 症例背景

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

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：1.90L  
FVC：3.27L  
DLC0：6.25ml/min/mmHg