

リンパ球：25.0%
単球：3.0%
その他：0%
AST(GOT)：23IU/L
ALT(GPT)：27IU/L
ALP：287IU/L
総ビリルビン：0.90mg/dL
総タンパク：7.8g/dL
BUN：19.1mg/dL
クレアチニン：0.61mg/dL
総コレステロール：205mg/dL
LDL コレステロール：100mg/dL
HDL コレステロール：99mg/dL
トリグリセライド：73mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：144mEq/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：87mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：54.4
赤血球：0/hpf
白血球：1以下/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：13.1pg/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：0.247ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年6月4日
白血球数：2700/ μ L
赤血球数：482 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL
ヘマトクリット：42.2%
血小板：15.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.0%
桿状核球：3%
好酸球：2.0%
好塩基球：3.0%
リンパ球：34.0%
単球：2.0%
その他：0%

AST(GOT)：19IU/L
ALT(GPT)：19IU/L
ALP：256IU/L
総ビリルビン：1.04mg/dL
総タンパク：6.8g/dL
BUN：20.5mg/dL
クレアチニン：0.67mg/dL
総コレステロール：184mg/dL
LDL コレステロール：93mg/dL
HDL コレステロール：82mg/dL
トリグリセライド：59mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.5mEq/L
Cl：109mEq/L
pH： \geq 7.38
比重：1.015
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：164mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：44.3
赤血球：0/hpf
白血球：0-1/hpf
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月3日
白血球数：2900/ μ L
赤血球数：490 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.9g/dL
ヘマトクリット：44.0%
血小板：15.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球：70.0%
桿状核球：2.0%
好酸球：0.0%
好塩基球：3.0%
リンパ球：22.0%
単球：5.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：31IU/L
ALP：298IU/L
総ビリルビン：0.83mg/dL
総タンパク：7.0g/dL

BUN : 21.1mg/dL
クレアチニン : 0.62mg/dL
総コレステロール : 190mg/dL
LDL コレステロール : 85mg/dL
HDL コレステロール : 99mg/dL
トリグリセライド : 37mg/dL
血糖 : 87mg/dL
Na : 143mEq/L
K : 3.8mEq/L
Cl : 109mEq/L
pH : 5.5
比重 : >=1.030
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 132.0mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 53.3
赤血球 : 0/hpf
白血球 : 1 以下/hpf
尿細菌 : -
エストロゲン測定 : 8.9pg/mL
プロジェステロン測定 : 0.1 以下 ng/mL
テストステロン測定 : 0.182ng/mL

治療経過 : 主な有害事象は感冒、下値、歯肉炎。
2013年3月20日には左胸痛が出現し、その悪化のため4月1日に入院。原因は不明も自然に消失した。月経異常を認めた。

症例背景

症例 : 003-028
年齢 : 62 歳
原疾患 : 弧発性リンパ脈管筋腫症
合併症 : 子宮摘出、卵巣摘出
2007年1月から胸部不快感。2012年10月、画像所見と VEGF-D 高値にて診断。
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴なし。
所見 : 身長 154.6cm、体重 42.5kg、脈拍 82/分、血圧 133/67mmHg
その他、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 : 1.29L
FVC : 2.17L
DLC0 : 10.18ml/min/mmHg

TLC : 4.12L
FRC : 2.28L
RV : 1.55L

6ヶ月
FEV1 : 1.24L
FVC : 2.11L

12ヶ月
FEV1 : 1.19L
FVC : 2.11L

18ヶ月
FEV1 : 1.21L
FVC : 2.23L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 1.13L
FVC : 1.98L

治療前後の検査データの推移 ベースライン

採取日 : 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 : 1.0%
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 : 32mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 17.5
赤血球 : 0.0/hpf
白血球 : 0-1/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
プロゲステロン測定 : 0.1 以下 ng/mL
テストステロン測定 : 0.107ng/mL

6 ヶ月

採取日 : 2013 年 6 月 12 日
白血球数 : 4800/ μ L
赤血球数 : 433 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.8g/dL
ヘマトクリット : 38.6%
血小板 : 23.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 63.0%
桿状核球 : 6.0%
好酸球 : 1.0%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 30.0%
単球 : 5.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 23IU/L
ALT(GPT) : 18IU/L
ALP : 245IU/L
総ビリルビン : 0.44mg/dL
総タンパク : 6.8g/dL
BUN : 19.2mg/dL
クレアチニン : 0.64mg/dL
総コレステロール : 230mg/dL
LDL コレステロール : 127mg/dL
HDL コレステロール : 85mg/dL
トリグリセライド : 62mg/dL
血糖 : 87mg/dL
Na : 144mEq/L
K : 4.4mEq/L
Cl : 109mEq/L

pH : 6.5
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 : 40mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 11.0
赤血球 : 0/hpf
白血球 : 1 以下/hpf
尿細菌 : -

12 ヶ月

採取日 : 2013 年 12 月 13 日
白血球数 : 4700/ μ L
赤血球数 : 449 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.3g/dL
ヘマトクリット : 40.0%
血小板 : 22.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 66.0%
桿状核球 : 6%
好酸球 : 0%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 26.0%
単球 : 7.0%
その他 : 0%
AST(GOT) : 28IU/L
ALT(GPT) : 16IU/L
ALP : 266IU/L
総ビリルビン : 0.48mg/dL
総タンパク : 7.3g/dL
BUN : 20.3mg/dL
クレアチニン : 0.58mg/dL
総コレステロール : 267mg/dL
LDL コレステロール : 170mg/dL
HDL コレステロール : 91mg/dL
トリグリセライド : 51mg/dL
血糖 : 86mg/dL
Na : 143mEq/L
K : 4.5mEq/L
Cl : 108mEq/L
pH : 6.0
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 : 28mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 31.4

赤血球：1以下/hpf
白血球：0/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：13.2pg/mL
プロゲステロン測定：0.2ng/mL
テストステロン測定：0.203ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年6月20日
白血球数：5700/ μ L
赤血球数：423 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：12.5g/dL
ヘマトクリット：37.6%
血小板：23.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：70%
桿状核球：10%
好酸球：3%
好塩基球：0%
リンパ球：19%
単球：8%
その他：
AST(GOT)：34IU/L
ALT(GPT)：24IU/L
ALP：261IU/L
総ビリルビン：0.48mg/dL
総タンパク：6.5g/dL
BUN：17.4mg/dL
クレアチニン：0.67mg/dL
総コレステロール：232mg/dL
LDLコレステロール：139mg/dL
HDLコレステロール：84mg/dL
トリグリセライド：52mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.7mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.0
比重：1.025
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：66mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.4
赤血球：1-4/hpf
白血球：0-1/hpf

尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月19日
白血球数：5800/ μ L
赤血球数：471 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.7g/dL
ヘマトクリット：42.2%
血小板：23.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：63.0%
桿状核球：3%
好酸球：2.0%
好塩基球：1.0%
リンパ球：26.0%
単球：8.0%
その他：
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：15IU/L
ALP：231IU/L
総ビリルビン：0.79mg/dL
総タンパク：7.4g/dL
BUN：17.7mg/dL
クレアチニン：0.62mg/dL
総コレステロール：290mg/dL
LDLコレステロール：180mg/dL
HDLコレステロール：97mg/dL
トリグリセライド：80mg/dL
血糖：85mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.5
比重：1.010
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：41mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：19.3
赤血球：0-1/hpf
白血球：0/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：7.1pg/mL
プロゲステロン測定：<=0.1ng/mL
テストステロン測定：0.182ng/mL

治療経過：帯状疱疹（左腰部から背部）：2013年6月5日からシロリムス休薬。投薬（ファムビル、コメスゲン）にて加療。2013年7月11日からシロリムス再開。その他、口内炎、感冒などの有害事象を認めた。

症例背景

症例：003-019

年齢：62歳

原疾患：弧発性リンパ脈管筋腫症

所見：身長 cm、体重 kg、脈拍/分、血圧/mmHg

治療経過：シロリムス投与を行わなかった。

症例背景

症例：003-025

年齢：37歳

原疾患：弧発性リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び腹水、腹部リンパ管腫、腹痛、血尿、脂質異常症

他疾患で経過観察中に胸腹部 CT で大動脈周囲の腫瘤を指摘。2011年7月に生検を行い診断。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴なし。

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

その他が観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.65L

FVC：3.04L

DLCO：15.69ml/min/mmHg

TLC：4.65L

FRC：3.07L

RV：1.44L

6ヶ月

FEV1：2.62L

FVC：2.80L

12ヶ月

FEV1：2.57L

FVC：2.86L

18ヶ月

FEV1：2.55L

FVC：2.83L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.40L

FVC：2.66L

治療前後の検査データの推移 ベースライン

採取日：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%

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%

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：139mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：4.6

赤血球：1以下/hpf

白血球：1以下/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：152.1pg/mL

プロジェステロン測定：9.2ng/mL
テストステロン測定：0.534ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年6月21日
白血球数：5200/ μ L
赤血球数：476 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：12.5g/dL
ヘマトクリット：38.9%
血小板：23.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：62.0%
桿状核球：3.0%
好酸球：2.0%
好塩基球：0%
リンパ球：26.0%
単球：10.0%
その他：0%
AST(GOT)：17IU/L
ALT(GPT)：13IU/L
ALP：256IU/L
総ビリルビン：0.62mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：7.0mg/dL
クレアチニン：0.64mg/dL
総コレステロール：216mg/dL
LDL コレステロール：132mg/dL
HDL コレステロール：63mg/dL
トリグリセライド：93mg/dL
血糖：90mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.4mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：6.0
比重：<=1.005
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：70mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：6.4
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12月19日
白血球数：4600/ μ L
赤血球数：457 $\times 10^4$ / 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：26.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：61.0%
桿状核球：2%
好酸球：2.0%
好塩基球：0%
リンパ球：35.0%
単球：2.0%
その他：0%
AST(GOT)：17IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：224IU/L
総ビリルビン：0.70mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：9.8mg/dL
クレアチニン：0.76mg/dL
総コレステロール：198mg/dL
LDL コレステロール：107mg/dL
HDL コレステロール：73mg/dL
トリグリセライド：48mg/dL
血糖：89mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.0
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：86.0mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：7.2
赤血球：1-4/hpf
白血球：1以下/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：89.7pg/mL
プロジェステロン測定：3.2ng/mL
テストステロン測定：0.266ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年6月25日
白血球数：6100/ μ L
赤血球数：476 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：12.7g/dL
ヘマトクリット：37.9%
血小板：24.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：66.0%
桿状核球：3.0%

好酸球：4.0%
好塩基球：3.0%
リンパ球：22.0%
単球：5.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：17IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：225IU/L
総ビリルビン：0.65mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：8.4mg/dL
クレアチニン：0.68mg/dL
総コレステロール：182mg/dL
LDL コレステロール：101mg/dL
HDL コレステロール：69mg/dL
トリグリセライド：94mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：138mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.0
比重：1.010
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：82.0mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：9.0
赤血球：1以下/hpf
白血球：5-9/hpf
尿細菌：1+

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月17日
白血球数：7300/ μ L
赤血球数：475 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.0g/dL
ヘマトクリット：39.2%
血小板：30.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：69.0%
桿状核球：3.0%
好酸球：4.0%
好塩基球：2.0%
リンパ球：23.0%
単球：2.0%
その他：0.0%

AST(GOT)：18IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：253IU/L
総ビリルビン：0.68mg/dL
総タンパク：8.0g/dL
BUN：10.0mg/dL
クレアチニン：0.70mg/dL
総コレステロール：207mg/dL
LDL コレステロール：101mg/dL
HDL コレステロール：89mg/dL
トリグリセライド：60mg/dL
血糖：88mg/dL
Na：138mEq/L
K：3.8mEq/L
Cl：102mEq/L
pH：6.0
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：57.0mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：19.5
赤血球：1-4/hpf
白血球：20-29/hpf
尿細菌：2+
エストロゲン測定：185.3pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.339ng/mL

治療経過： 主な有害事象は発疹、口唇炎、口唇ヘルペスであった。

症例背景

症例：003-015

年齢：35歳

原疾患：弧発性リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、血管筋脂肪腫（腎臓）、結節性硬化症、顔面血管線維腫

所見：身長 cm、体重 kg、脈拍/分、血圧/mmHg

治療経過：シロリムス開始に至らず。

D. 考察

重篤有害事象のうち小腸閉塞1例、気胸2例、薬剤性肺傷害2例であった。小腸閉塞に関しては、投

薬再開を行ったが、再発は認めなかった。気胸に関しても、治癒後、投薬を再開し、再発を認めていない。薬剤性肺障害はステロイド治療を要する重篤な例については、加療に反応し経過は良好であったが、試験は中止とした。無症状で発見された例においては、シロリムス中止後に改善し、再開をすることが出来た。

高頻度に認めた有害事象は、シロリムス投与例 25 例中、感冒 21 例 (84%)、口内炎 19 例 (76%)、月経異常 14 例 (56%)、下痢 11 例 (44%)、頭痛 11 例 (44%)、ざ瘡 11 例 (44%)、胃腸炎 7 例 (28%) などであった。月経異常は妊娠可能症例 22 例中の 64% に認められ、稀発月経、無月経、月経出血継続などを呈した。自然軽快例、シロリムス減量による改善例、プロゲステロン製剤による治療が必要な例を認めた。

1 秒量は治療開始時と比較して 1 年後には有意差を認めなかったが、2 年後には有意に低下した (Wilcoxon signed rank test)。シロリムス長期投与の肺機能に対する効果は報告されていないが、長期経過では肺機能は悪化する可能性が考えられた。

E. 結論

25 症例の LAM 患者に対し、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 相医師主導臨床研究を実施した。

有害事象は認められるが、認容性の高い治療と考えられた。

F. 健康被害情報

小腸閉塞、左気胸、右気胸、薬剤性肺傷害、薬剤性肺障害、呼吸困難、胸痛、妊娠中絶、左気胸、月経異常

G. 研究発表

1: Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis

R. Gupta, M. Kitaichi, Y. Inoue, R. Kotloff, F. X. McCormack. *Lymphology* 2014 47(3) : 106-117

2: リンパ脈管筋腫症の合併症／肺外病変井上義一呼吸器内科 2014 26(3) 190-195

4: St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis* Swigris JJ, Lee HS,

Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. *Chest*. 2013 Jan 17. doi: 10.1378/chest.12-0161.

5: Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-24. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02263.x.

6: A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. *Intern Med*. 2012;51(14):1893-7. Epub 2012 Jul 15.

7: Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. *Int J Clin Oncol*. 2012 Jun 30.

8: Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):170-80. doi: 10.1164/rccm.201201-01170C. Epub 2012 May 16.

H. 知的財産権の出願・登録状態

特記すべき事なし

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。

北海道大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：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

研究要旨：シロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかとするため、3例の披験者にシロリムス投与を2年間にわたり行った。主要評価項目の有害事象の頻度としては、92件の有害事象（うち重篤有害事象6）件が発生した。重篤有害事象についてはいずれも回復している。3例ともにシロリムスの継続投与が可能であり、呼吸機能検査施行可能であった2例については呼吸機能が2年間にわたり維持された。LAM患者に対するシロリムス投与は有害事象に慎重に対応する必要はあるものの、有効な治療法となることが示唆された。

A. 研究の目的、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、北海道地域の LAM 患者の臨床研究を担当するほか、2014年12月シロリムスが発売になった後に引き続き LAM 化学療法の拠点として機能することが期待されている。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。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 ③北海道に LAM 治療拠点を創ることである。

B. 本医師主導臨床研究の計画と方法

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

実施計画書表題：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臨床研究-安全性を 主要評価項目とした医師主導臨床研究-

研究調整委員会：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、データマネージメントは、総合臨床メデフィが補助業務を担当する。

研究調整事務局：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

研究実施施設：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。

試験薬提供：ファイザー社が提供する。

登録症例数：3

中止症例数：0

現服薬症例数：3

研究デザイン：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 $\geq 800\text{pg/mL}$ 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; ④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

研究のスケジュール:

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。24 ヶ月 3 例に投薬した。2014 年 7 月に薬事承認され、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、5 月以降に PMDA に提出し、研究は終了する。

研究の評価について

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(C_{max}、T_{max})、すべての患者における血中トラフ値、5) 骨塩量の変化、6) 血清エストロジェン、プロジェステロン、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. 臨床研究に関する倫理指針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、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: 004-001

年齢: 44 歳

原疾患: 孤発性 LAM

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、腹部リンパ管腫、脂質異常症、更年期障害

現病歴: 1998 年 1 月に近医で卵巣腫瘍や腹部リンパ節腫脹を疑われ腹腔鏡で生検。後腹膜リンパ脈管筋腫症と診断された。2001 年 6 月に左舌区より VATS 施行、LAM の確定診断。その後左右の胸水が増減を反復。2006 年 10 月に在宅酸素療法開始。2008 年 8 月に新潟大学よりシロリムス投与開始。2010 年 4 月には胸部写真上胸水はほぼ消失した。2012 年 8 月にシロリムス投薬中止の上、2012 年 11 月 2 日に治験内服開始した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴: あり(シロリムス 2008 年 8 月~2012 年 8 月)

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

治療前後の肺機能の推移 ベースライン

FEV1: 1.49L

FVC: 3.51L

DLC0: 4.53ml/min/mmHg

TLC: 5.69L

FRC : 2.97L
RV : 2.28L

6ヶ月 FEV
1 : 1.63L
FVC : 3.53L

12ヶ月
FEV1 : 1.69L
FVC : 3.50L

18ヶ月
FEV1 : 1.56L
FVC : 3.60L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 1.53L
FVC : 3.61L

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
好中球 : 67.0%
桿状核球 : 2.0%
好酸球 : 4.0%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 25.0%
単球 : 3.0%
その他 : 0%
AST(GOT) : 34IU/L
ALT(GPT) : 67IU/L
ALP : 722IU/L
総ビリルビン : 0.8mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.73mg/dL
総コレステロール : 159mg/dL
LDL コレステロール : 92mg/dL
HDL コレステロール : 34mg/dL
トリグリセライド : 271mg/dL
血糖 : 102mg/dL
Na : 137mEq/L
K : 4.2mEq/L
Cl : 104mEq/L

pH : 5.5
比重 : 1.025
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 191mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 3.0
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 5-9/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 : 10pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.8ng/mL
テストステロン測定 : 0.08ng/mL

6ヶ月
採取日 : 2013年5月13日
白血球数 : 7900/ μ L
赤血球数 : 574 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.0g/dL
ヘマトクリット : 44.5%
血小板 : 24.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 77.0%
桿状核球 : 1.0%
好酸球 : 1.0%
好塩基球 : 0.0%
リンパ球 : 18.0%
単球 : 4.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 37IU/L
ALT(GPT) : 60IU/L
ALP : 667IU/L
総ビリルビン : 0.6mg/dL
総タンパク : 6.9g/dL
BUN : 8mg/dL
クレアチニン : 0.62mg/dL
総コレステロール : 168mg/dL
LDL コレステロール : 106mg/dL
HDL コレステロール : 43mg/dL
トリグリセライド : 192mg/dL
血糖 : 113mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 5.5

比重：1.019
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：123mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：4.6
赤血球：<1/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+

12ヶ月 採取日：
2013年10月24日
白血球数：5600/ μ L
赤血球数：548 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.7g/dL
ヘマトクリット：44.0%
血小板：22.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：71.0%
桿状核球：1.0%
好酸球：2.0%
好塩基球：1.0%
リンパ球：22.0%
単球：4.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：47IU/L
ALT(GPT)：69IU/L
ALP：678IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：12mg/dL
クレアチニン：0.71mg/dL
総コレステロール：159mg/dL
LDLコレステロール：101mg/dL
HDLコレステロール：38mg/dL
トリグリセライド：198mg/dL
血糖：106mg/dL
Na：138mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：5.5
比重：1.019
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：111mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：3.7
赤血球：<1/hpf

白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：22.0pg/mL
プロゲステロン測定：0.9ng/mL
テストステロン測定：0.172ng/mL

18ヶ月
採取日：2014年5月7日
白血球数：8100/ μ L
赤血球数：544 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：15.1g/dL
ヘマトクリット：44.1%
血小板：22.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：73.0%
桿状核球：1.0%
好酸球：1.0%
好塩基球：0.0%
リンパ球：23.0%
単球：3.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：31IU/L
ALT(GPT)：48IU/L
ALP：604IU/L
総ビリルビン：0.5mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.68mg/dL
総コレステロール：186mg/dL
LDLコレステロール：113mg/dL
HDLコレステロール：42mg/dL
トリグリセライド：246mg/dL
血糖：122mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：5.5
比重：1.021
尿糖：-
尿蛋白：±
亜硝酸塩：-
尿潜血：3+
尿中クレアチニン：178mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.3
赤血球：>100/hpf
白血球：50-99/hpf
尿細菌：2+

24ヶ月または中止時
採取日：2014年10月22日

白血球数：9400/ μ L
赤血球数：549 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.8g/dL
ヘマトクリット：43.8%
血小板：26.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：82.0%
桿状核球：0%
好酸球：0%
好塩基球：0%
リンパ球：14.0%
単球：4.0%
その他：0%
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：40IU/L
ALP：569IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.69mg/dL
総コレステロール：194mg/dL
LDLコレステロール：118mg/dL
HDLコレステロール：43mg/dL
トリグリセライド：235mg/dL
血糖：123mg/dL
Na：137mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：6.5
比重：1.023
尿糖：-
尿蛋白：±
亜硝酸塩：-
尿潜血：3+
尿中クレアチニン：147mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：8.0
赤血球：>100/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：110.0pg/mL
プロゲステロン測定：1.7ng/mL
テストステロン測定：0.097ng/mL

治療経過：2012年11月2日治験内服開始、2014年10月22日Visit 11終了

酸素飽和度は安静時は室内気でも97%と良好であり、胸部写真上も新たな陰影の出現はない。子宮筋腫があり、LH-RHアナログを婦人科にて継続使用しているが、長期投与不可能のため断続的に使用している。頭皮に皮疹があり持続している。

2013年9月28日生ラム、焼き鳥（やや生っぽい）を摂取し、翌日より下痢と発熱がみられた。便培養からキャンピロバクターを認めエリスロマイシンで加療。10月2日から8日まで治験薬は休薬した。10月8日の退院時には回復した。

2013年12月9日より鼻汁、咽頭痛、喀痰が出現。37度台の発熱もみられ対症療法で経過をみていたが咳そうも出現し増悪。肺炎を疑う陰影の出現はみられなかったが改善傾向なく、呼吸苦を訴えたため12月19日より治験薬休薬、LVFX開始とした。状態が安定したため2014年1月6日より治験薬2mgで再開となった。

2014年2月初めよりふらつきが生じ、口内炎の悪化、頭痛も生じたため2月15日より治験薬休薬。その後頭痛や口内炎は改善し、ふらつきは軽減したため2月20日より治験薬2mgで再開とした。

2014年2月18日より左腹部に違和感あり、2月25日に皮疹（左腹部～背部にかけての小水疱と紅斑）が出現し当院皮膚科受診。帯状疱疹の診断でバルトレックス 3000mg/日を7日間内服。同日より治験薬休薬。その後帯状疱疹後神経痛が出現・遷延し、3月4日よりノイロトロピン、メチコバル、リリカ、カロナールで加療（4月22日まで）。4月1日には疼痛の改善あり、治験薬を2mgで再開した。

急性胃腸炎：2014年10月14日より嘔気あり。急性胃腸炎の判断で同日より治験薬休薬し、対症治療で改善。10月22日には症状の改善あり、治験薬を2mgで再開した。

症例背景

症例：004-002

年齢：40歳

原疾患：孤発性LAM

合併症：他の薬物によるアレルギー、気胸、労作時呼吸困難、皮疹

現病歴：

2012年2月4日に左気胸を発症。その際に肺嚢胞性病変を指摘された。同年7月24日左再発性気胸を生じ、VATSでLAMの確定診断。術後もair leakが続き、7月30日ピシバニールで癒着療法を施行。その後気胸の再発なく経過。2012年11月15日に治験内服開始した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長166.0cm、体重45.6kg、脈拍79/分、血圧116/77mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 2.38L

FVC : 3.18L

DLCO : 14.34ml/min/mmHg

TLC : 5.45L

FRC : 3.54L

RV : 2.52L

6ヶ月

FEV1 :

FVC :

12ヶ月

FEV1 : 2.28L

FVC : 3.06L

18ヶ月

FEV1 : 2.48L

FVC : 3.16L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 2.35L

FVC : 3.27L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年11月1日

白血球数 : 3800/ μ L

赤血球数 : 457×10^4 / μ L

ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL

ヘマトクリット : 39.5%

血小板 : 20.8×10^4 / μ L

好中球 : 54.0%

桿状核球 : 1.0%

好酸球 : 4.0%

好塩基球 : 1.0%

リンパ球 : 37.0%

単球 : 4.0%

その他 : 0.0%

AST(GOT) : 22IU/L

ALT(GPT) : 10IU/L

ALP : 187IU/L

総ビリルビン : 0.7mg/dL

総タンパク : 7.4g/dL

BUN : 10mg/dL

クレアチニン : 0.55mg/dL

総コレステロール : 198mg/dL

LDL コレステロール : 99mg/dL

HDL コレステロール : 97mg/dL

トリグリセライド : 50mg/dL

血糖 : 88mg/dL

Na : 140mEq/L

K : 4.7mEq/L

Cl : 106mEq/L

pH : 6.0

比重 : 1.002

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : +

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 30mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 43.0

赤血球 : 1.2/hpf

白血球 : 3.8/hpf

尿細菌 : -

HBs 抗原 : -

HBs 抗体 : -

HBc 抗体 : -

HCV 抗体 : -

エストロゲン測定 : 15.0pg/mL

プロゲステロン測定 : 0.4ng/mL

テストステロン測定 : 0.464ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年5月15日

白血球数 : 4500/ μ L

赤血球数 : 474×10^4 / μ L

ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL

ヘマトクリット : 38.6%

血小板 : 23.7×10^4 / μ L

好中球 : 76.0%

桿状核球 : 2.0%

好酸球 : 0.0%

好塩基球 : 0.0%

リンパ球 : 17.0%

単球 : 7.0%

その他 : 0.0%

AST(GOT) : 19IU/L

ALT(GPT) : 11IU/L

ALP : 195IU/L

総ビリルビン : 0.6mg/dL

総タンパク : 7.2g/dL

BUN : 8mg/dL

クレアチニン : 0.57mg/dL

総コレステロール : 192mg/dL

LDL コレステロール : 98mg/dL

HDL コレステロール：89mg/dL
トリグリセライド：46mg/dL
血糖：94mg/dL
Na：138mEq/L
K：5.0mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：5.5
比重：1.011
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：+
尿潜血：-
尿中クレアチニン：76mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：55.5
赤血球：<1/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年11月20日
白血球数：4000/ μ L
赤血球数：420 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：11.1g/dL
ヘマトクリット：34.4%
血小板：26.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：52.0%
桿状核球：1.0%
好酸球：2.0%
好塩基球：0%
リンパ球：36.0%
単球：10.0%
その他：0%
AST(GOT)：25IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：177IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.53mg/dL
総コレステロール：212mg/dL
LDL コレステロール：119mg/dL
HDL コレステロール：96mg/dL
トリグリセライド：52mg/dL
血糖：97mg/dL
Na：139mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：6.0
比重：1.015

尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：78mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：19.2
赤血球：50-99/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：40.0pg/mL
プロゲステロン測定：2.7ng/mL
テストステロン測定：0.33ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年5月14日
白血球数：4300/ μ L
赤血球数：467 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：11.4g/dL
ヘマトクリット：35.5%
血小板：22.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：61.0%
桿状核球：1.0%
好酸球：1.0%
好塩基球：0.0%
リンパ球：35.0%
単球：3.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：24IU/L
ALT(GPT)：15IU/L
ALP：182IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.55mg/dL
総コレステロール：210mg/dL
LDL コレステロール：119mg/dL
HDL コレステロール：94mg/dL
トリグリセライド：54mg/dL
血糖：94mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.7mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：6.5
比重：1.023
尿糖：-
尿蛋白：±
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：149mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：40.1
赤血球：<1/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：1+

24ヶ月または中止時

採取日：2014年11月5日
白血球数：2800/ μ L
赤血球数：444 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：11.5g/dL
ヘマトクリット：35.6%
血小板：21.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球：55%
桿状核球：4%
好酸球：4%
好塩基球：1%
リンパ球：38%
単球：2%
その他：0%
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：15IU/L
ALP：184IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：6.8g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.55mg/dL
総コレステロール：204mg/dL
LDLコレステロール：113mg/dL
HDLコレステロール：87mg/dL
トリグリセライド：60mg/dL
血糖：85mg/dL
Na：140mEq/L
K：5.3mEq/L
Cl：108mEq/L
pH：7.0
比重：1.018
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：97mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：31.3
赤血球：1-4/hpf
白血球：5-9/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：41.0pg/mL
プロゲステロン測定：0.1ng/mL
テストステロン測定：0.184ng/mL

治療経過：2012年11月15日治験内服開始、2014年11月5日Visit 11終了

2012年12月18日夜より37°C台の微熱が出現。体動時の息切れが出現し、胸痛もあり12月21日来院。胸部写真上左下肺野に淡い濃度上昇が出現し、胸部CTでは左S4に浸潤陰影が出現していたため、治験薬内服を中断した。CRPは4.16mg/dlと上昇していた。12月25日には発熱、胸痛は消失しており、胸部写真上も陰影の消退を認めた。胸部CTでも陰影の消失を認めたため、1月25日より治験薬を2mgで再開した。

2013年4月22日に口内炎の悪化を認め対症療法で経過をみていたが、5月8日より咳そう、喀痰が増加し胸部写真、胸部CTで左舌区に肺炎を認めた。シロリムス休薬のみで陰影は改善を示し、6月4日より治験薬を2mgで再開した。

2013年6月8日より口内炎の悪化あり。対症療法を行ったが改善せず6月20日より治験薬1mgに減量。口内炎は改善傾向であったが、7月29日より左内頬部の腫脹が出現し、開口障害も生じた。歯科にて左上顎知歯周囲炎、顎骨周囲炎と診断されシロリムス中止。サワシリンを14日間内服し改善傾向となり、8月29日に知歯の抜歯を行った。9月18日より完治と考え治験薬を1mgで再開した。

2013年11月8日に発熱、喀痰を認め経過観察していたが改善傾向なく、胸部写真上左下肺野に小粒状陰影を認めたため11月12日より治験薬中止。11月21日より治験薬を1mgで再開した。

シロリムス開始後半年は月経回数の減少がみられていたが、その後は月経期間の延長もみられるようになっていた。2013年10月中旬に開始となった月経は12月13日まで継続し、月経過多もみられたため婦人科で検査を行ったところ、卵巣機能不全を指摘された。治験薬の中止も検討したが、ご本人の希望により内服継続をすることになった。

2014年1月頃より口内炎が出現し、外用薬で経過をみていたが改善なく2月5日より治験薬中止した。2月10日には改善したため治験薬を1mgで再開した。

2014年3月10日より咽頭痛と微熱あり。翌11日には38°Cの発熱となった。急性咽頭炎の診断で3月12日より治験薬を休薬、フロモックス処方にて改善。3月19日に治験薬を1mgで再開した。

2014年7月22日に血尿と排尿時痛を自覚。近医受診し膀胱炎の診断。同日より治験薬を休薬、グレースビット等にて改善した。8月3日に治験薬を1mg

で再開した。

2014年9月17日より咽頭違和感と微熱あり。急性上気道炎の診断で9月19日より治験薬を休業。抗生剤処方なしで改善。10月7日に治験薬を1mgで再開した。

症例背景

症例：004-003

年齢：48歳

原疾患：弧発性LAM

合併症：他の薬物によるアレルギー、気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、脂質異常症、更年期障害

現病歴：2002年8月に右気胸発症。2004年7、9、10、11月に右再発性気胸、ドレーン挿入にて改善。2004年12月にVATSにてLAMの確定診断。2008年12月より在宅酸素療法開始。2012年11月5日に治験内服開始した

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長159.5cm、体重37.0kg、脈拍89/分、血圧107/81mmHg

全身症状として、るいそう著明を呈す

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：

18ヶ月

FEV1：

FVC：

24ヶ月または中止時

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24日

白血球数：6400/ μ L

赤血球数：476 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.1g/dL

ヘマトクリット：46.6%

血小板：17.8 $\times 10^4$ / μ L

好中球：57.0%

桿状核球：0.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：2.0%

リンパ球：35.0%

単球：4.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：27IU/L

ALP：187IU/L

総ビリルビン：0.9mg/dL

総タンパク：7.9g/dL

BUN：15mg/dL

クレアチニン：0.48mg/dL

総コレステロール：251mg/dL

LDLコレステロール：129mg/dL

HDLコレステロール：114mg/dL

トリグリセライド：109mg/dL

血糖：109mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.6mEq/L

Cl：100mEq/L

pH：6.5

比重：1.018

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：105mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：16.7

赤血球：4.2/hpf

白血球：19.5/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：<10pg/mL

プロゲステロン測定：0.5ng/mL

テストステロン測定：0.15ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年5月2日

白血球数：4500/ μ L

赤血球数：533 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.2g/dL

ヘマトクリット：46.4%

血小板：14.0 $\times 10^4$ / μ L

好中球：40.0%

桿状核球：3.0%

好酸球：6.0%

好塩基球：0.0%

リンパ球：48.0%

単球：6.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：22IU/L

ALT(GPT)：18IU/L

ALP：206IU/L

総ビリルビン：0.7mg/dL

総タンパク：7.6g/dL

BUN：7mg/dL

クレアチニン：0.48mg/dL

総コレステロール：284mg/dL

LDLコレステロール：179mg/dL

HDLコレステロール：94mg/dL

トリグリセライド：136mg/dL

血糖：107mg/dL

Na：140mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：101mEq/L

pH：6.0

比重：1.007

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：40mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：138.8

赤血球：<1/hpf

白血球：<1/hpf

尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年11月6日

白血球数：5100/ μ L

赤血球数：527 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.3g/dL

ヘマトクリット：45.9%

血小板：19.0 $\times 10^4$ / μ L

好中球：44.0%

桿状核球：3.0%

好酸球：4.0%

好塩基球：0.0%

リンパ球：42.0%

単球：10.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：26IU/L

ALT(GPT)：27IU/L

ALP：232IU/L

総ビリルビン：1.1mg/dL

総タンパク：7.6g/dL

BUN：8mg/dL

クレアチニン：0.49mg/dL

総コレステロール：225mg/dL

LDLコレステロール：116mg/dL

HDLコレステロール：107mg/dL

トリグリセライド：97mg/dL

血糖：114mg/dL

Na：140mEq/L

K：5.0mEq/L

Cl：102mEq/L

pH：7.0

比重：1.006

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：21mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：53.3

赤血球：<1/hpf

白血球：30-49/hpf

尿細菌：1+

エストロゲン測定：12.0pg/mL

プロゲステロン測定：0.1ng/mL

テストステロン測定：0.102ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年5月1日

白血球数：4500/ μ L

赤血球数：544 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.5g/dL

ヘマトクリット：46.9%

血小板：18.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球：50.0%

桿状核球：1.0%

好酸球：4.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：40.0%

単球：5.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：33IU/L
ALT(GPT)：34IU/L
ALP：228IU/L
総ビリルビン：1.1mg/dL
総タンパク：7.7g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.50mg/dL
総コレステロール：225mg/dL
LDL コレステロール：109mg/dL
HDL コレステロール：105mg/dL
トリグリセライド：90mg/dL
血糖：95mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：100mEq/L
pH：5.5
比重：1.006
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：148.1
赤血球：<1/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月29日
白血球数：6000/ μ L
赤血球数：563 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：16.4g/dL
ヘマトクリット：50.1%
血小板：20.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.0%
桿状核球：5.0%
好酸球：6.0%
好塩基球：1.0%
リンパ球：31.0%
単球：3.0%
その他：0%
AST(GOT)：71IU/L
ALT(GPT)：72IU/L
ALP：237IU/L
総ビリルビン：1.0mg/dL
総タンパク：7.9g/dL
BUN：10mg/dL

クレアチニン：0.60mg/dL
総コレステロール：214mg/dL
LDL コレステロール：92mg/dL
HDL コレステロール：110mg/dL
トリグリセライド：85mg/dL
血糖：106mg/dL
Na：139mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：100mEq/L
pH：5.5
比重：1.005
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：11mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：34.5
赤血球：<1/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：-
エストロジェン測定：<10.0pg/mL
プロゲステロン測定：0.1ng/mL
テストステロン測定：0.123ng/mL

治療経過：2012年11月5日治験内服開始、2014年10月29日 Visit 11 終了

2013年4月9日に悪心と食欲不振があり美唄市立病院に入院。発熱や炎症反応上昇はなく、14日間の補液を行い退院。治験薬は4月9日より18日まで中止とした。

2013年5月2日の採血にてLDLコレステロールの上昇を認め、アトルバスタチンを開始した。その後は正常範囲内となった。また、尿中アルブミンの増加を認めたが経過で減少した。

2013年5月17日より呼吸困難と食欲不振があり再度美唄市立病院に入院。治験薬は5月18日より休薬。5月24日より治験薬は2mgで再開した。

2014年3月27日夕より嘔気・上腹部痛を自覚。3月28日午前1時20分に美唄市立病院救急外来受診しブスコパン筋注とガスター・輸液にて治療されて一旦帰宅するも症状持続し、午前7時20分に再受診、同院外科入院。同日より治験薬を休薬、輸液、ブスコパンの点滴にて症状は改善し、3月31日に同院退院となった。4月4日より治験薬は2mgで再開した。

2014年8月13日のvisit 10の採血でAST 36、ALT 43と両者とも施設上限値を超えた肝機能障害を認めため、8月14日より治験薬を1mgに減量した。以降は軽度の肝機能障害が持続しているが悪化は認められない。

D. 考察

001 症例に関しては以前から長期にわたりシロリムス内服歴があり、休薬が必要になることはなかったが、2013年9月の急性腸炎を契機に体調不良が頻繁になってきていた。開始半年以上問題がなくても予期せぬ合併症が起こりえることがあるため注意が必要である。002 症例に関しては左舌区に2回の肺炎を認めたが、いずれも治験薬休止のみで改善している。薬剤性肺障害か免疫低下による感染症かの判断は困難であるが、軽微であっても症状がある場合の胸部画像の確認は重要であると考えられた。003 症例は約1ヶ月の間を空けて2回の食欲不振、呼吸困難がみられたがいずれも補液により改善しており、治験薬休薬も2週間以内であった。その後体調は安定しており、短期間の重篤有害事象後であっても慎重に経過をみながら治験薬を再開することは可能であった。月経不順に関しては3名中2名は子宮筋腫の加療のためゴナドトロピン抑制療法中で無月経であり判断不能であるが、1名は月経周期の延長や過多月経をきたし卵巣機能不全を指摘されており、重要な合併症であると考えられた。口内炎は3例とも発症したが、1例のみ治験薬の減量によっても改善不可能であった。1mgを断続的に使用することで投与継続可能であったが、薬剤血中濃度は低値であった。一方で呼吸機能は維持されており、血中濃度が低値であってもLAMの病態に対して有効である可能性が示唆された。

E. 結論

3 症例のLAM患者に対し、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相医師主導臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

発熱、食欲不振、食不振、呼吸困難、急性腸炎、急性胃腸炎

1名は発熱や食欲不振、急性胃腸炎で3回の入院を来し、補液が必要であったがいずれも回復した。他の1名はキャンピロバクター腸炎に罹患し、治験薬中止の上、抗生剤で加療を行い回復した。

G. 研究発表

1: Regional bronchodilator response assessed by

computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Nishimura M. *Eur J Radiol.* 2015 Mar 9. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.022.

2: Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Pedersen JH, Ashraf H, Bruijnzeel PL, Maciewicz RA, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study; Danish Lung Cancer Screening Trial Investigators. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Dec;11(10):1511-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-3510C.

3: Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jul;113(1):31-36. e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.012.

4: The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 May;24(5):246-55. doi: 10.1097/FPC.000000000000043.

5: Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e90040. doi: 10.1371/journal.pone.0090040.

6: Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury. Yoshida T, Nagai K, Inomata T, Ito Y, Betsuyaku