

シロリムス治療によるリンパ脈管筋腫症患者の胸部 CT 画像の定量的解析

研究分担者 瀬山邦明

順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 先任准教授

研究要旨

日本人 LAM 患者におけるシロリムスの安全性を評価する医師主導研究（The Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study; MLSTS 試験）に参加した LAM 患者の胸部 HRCT 画像の経時的变化を定量的に評価し、治療効果との関連性を検討した。

肺野の低吸収領域の割合（LAA%）、肺野濃度ヒストグラムの歪度 skewness と尖度 kurtosis は治療開始前と比べて治療 24 ヶ月後には有意に増加し、肺野濃度 CT 値の平均値と最頻値は有意に低下した。 Δ FEV1 と Δ skewness（ Δ : 一定期間中の変化量）は有意な正の関連性を認めた（ $r=0.465$, $p=0.045$ ）。少数例でのシロリムス治療前の HRCT および肺機能指標の経時的变化を加味して検討すると、シロリムス治療により肺野濃度ヒストグラムの -800 ~ -750 Hounsfield unit (HU) の肺野濃度領域が減少し、-950 ~ -800 HU 肺野濃度領域の低下が抑制され、その結果としてシロリムス治療中および治療後には LAA% の増加に至っていることが明らかとなった。肺野濃度のヒストグラム解析はシロリムス治療効果判定の有用な指標となり得る可能性が示唆された。

共同研究者：

神由希、朝川勝明、飛野和則、小熊毅、平井豊博、高田俊範、高橋和久、

The Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group (MLSTS 試験研究グループ)

A. 研究目的

mTOR 阻害薬であるシロリムスを日本人 LAM 患者に投与しシロリムスの安全性を評価する医師主導研究（The Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study; MLSTS 試験）に参加した LAM 患者で、シロリムス治療による肺実質の変化を明らかにする。

B. 研究方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院通院する LAM 患者で MLSTS 試験に参加し、ベースライン、12 ヶ月後、24 ヶ月後に胸部高分解能 CT (HRCT) と肺機能検査を行っている 20 例を対象とした。CT で計測される全肺気量 (CT-TLC)、低吸収領域の割合 (LAA%) とフラクタル解析、気道系の評価を行い、これらの定量的測定値と肺機能指標の縦断的变化の関連性を検討した。20 例中 8 例は MLSTS 試験前の、16 例は MLSTS 試験終了後も同様の条件 (CT 装置、撮像条件、肺機能検査装置) で測定された画像と肺機能検査結果があったため、これらについても同様の検討を行った。

C. 研究結果

シロリムス治療により、FEV1 はベースラインから 24 ヶ月後には有意に増加したが (slope 3.71 ± 1.50 ml/month)、FVC は有意な増加を認めなかった。LAA%、肺野濃度ヒストグラムの歪度 skewness と尖度 kurtosis はベースラインから 24 ヶ月後には有意に増加し、肺野濃度 CT 値の平均値と最頻値は有意に低下

した。 Δ FEV1 と Δ skewness (Δ : 一定期間中の変化量) は有意な正の関連性を認めた ($r=0.465$, $p=0.045$)。

D. 考察

シロリムス治療前と、MLSTS 試験後の HRCT と肺機能の変化を加味して検討すると、シロリムス治療により肺野濃度ヒストグラムのある $-800 \sim -750$ Hounsfield unit (HU) の肺野濃度領域が減少し、 $-950 \sim -800$ HU 肺野濃度領域の低下が抑制され、その結果としてシロリムス治療中および治療後には LAA% の増加に至っていることが明らかとなった。気道系指標の解析ではシロリムス治療によって有意な変化をほとんど認めないことを考えると、LAA% が増加しても FEV1 が増加する機序としては LAM 肺のメカニクスの改善が寄与しているものと推測された。

E. 結論

肺野濃度のヒストグラム解析はシロリムス治療効果判定の有用な指標となり得る可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Ko Y, Asakawa K, Tobino K, Oguma T, Hirai T, Takada T, Takahashi K, Seyama K, Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group. Quantitative analysis of computed tomography of the lungs in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Heliyon* 2020;6:e03345.



Research article

Quantitative analysis of computed tomography of the lungs in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus



Yuki Ko^{a,b}, Katsuaki Asakawa^c, Kazunori Tobino^{a,b}, Tsuyoshi Oguma^d, Toyohiro Hirai^d, Toshinori Takada^e, Kazuhisa Takahashi^b, Kuniaki Seyama^{b,*}, The Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study Group

^a Division of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Yoshio-Machi 3-83, Iizuka-Shi, Fukuoka 820-8505, Japan

^b Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hongo 3-1-3, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8421, Japan

^c Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Asahi-Dori 1-754, Chyuo-Ku, Niigata, 951-8520, Japan

^d Division of Respiratory Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Kawara-Machi 54, Seigoin, Sakyo-Ku, Kyoto 606-8507, Japan

^e Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Urasa 4132, Minami-Uonuma, Niigata, 949-7302, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

Respiratory system
Physiology
Women's health
Radiology
Clinical research
Histogram
mTOR inhibitors
Lung density
Skewness
Airflow obstruction
Kurtosis

ABSTRACT

Objectives: We aimed to study sirolimus-related lung parenchymal changes by quantitative analysis of computed tomography (CT) of the lungs in patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM).

Methods: We studied 20 participants from the Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety study, who had undergone both thin-section CT scans and pulmonary function tests at baseline, 12, and 24 months. Quantitative CT parameters such as CT-derived total lung capacity, percentage of low attenuation area (LAA%), lung density histogram, fractal property of low attenuation area, and airway dimensions were analyzed, and correlations were conducted between the longitudinal change in each quantitative CT measurement and changes in pulmonary function were examined. Among 20 participants, pre-trial (n = 8) and post-trial (n = 16) CT data were also analyzed to deduce pathophysiologic implications of the serial changes in CT parameters during trial periods.

Results: FEV₁ significantly increased from baseline to 24 months (slope 3.71 ± 1.50 ml/month) whereas FVC didn't during sirolimus therapy. Strikingly, LAA%, and skewness and kurtosis of density histogram significantly increased from baseline to 24 months, while mean and mode CT values significantly decreased from baseline to 24 months. Statistically significant positive correlations were found between ΔFEV₁ and Δskewness (r = 0.465, p = 0.045). Taking the changes in lung density during pre-trial period into consideration, sirolimus decreases the area of -800 to -750 Housefield unit (HU) density and inhibits the decrease of -950 to -800 HU area during treatment, then producing the increased LAA% during the trial and post-trial periods. Given few sirolimus-related changes in airway dimensions, possible changes in lung mechanics may have contributed to increased FEV₁.

Conclusion: Our study suggests that the lung density histogram parameters, kurtosis, and skewness, may be useful as indicators of the efficacy of sirolimus.

1. Introduction

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, progressive neoplastic lung disease that primarily affects women. LAM is characterized by proliferation of abnormal smooth muscle-like cells (LAM cells) in the lungs and along lymphatic vessels, including the lymph nodes and thoracic ducts. LAM presents with cystic lung destruction, lymphatic involvement (e.g., chylous pleural effusions, lymphangioleiomyomas),

and renal angiomyolipomas (AMLs) [1, 2]. Recent clinical trials, the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy and Safety of Sirolimus (MILES) trial and the Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS) successfully demonstrated that the mTOR inhibitor, sirolimus, stabilized lung function decline and improved the quality of life in adult females with LAM [3, 4]. Furthermore, serum vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) was

* Corresponding author.

E-mail address: kseyama@juntendo.ac.jp (K. Seyama).

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03345>

Received 30 December 2018; Received in revised form 3 May 2019; Accepted 30 January 2020

2405-8440/© 2020 Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

