

Lymphangioleiomyomatosis 患者におけるシロリムス治療と感染症合併

研究分担者 井上 義一

国立病院機構近畿中央呼吸器センター・臨床研究センター・客員研究員

研究要旨

Lymphangioleiomyomatosis(LAM)患者の標準的治療薬であるシロリムスは免疫抑制作用により細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があると考えられている。45 歳、女性が、LAM に罹患しシロリムス療法を 1mg/日で開始し半年後 2mg/日に増加した段階で MABS-PD を発症した。MABS-PD は抗菌剤治療で治療されその後、遅れて肺移植登録を行った。私たちの知る限り、これは肺移植前のシロリムス投与 LAM 患者における NTM-PD の発症に関する最初の症例報告であった。

A. 研究目的

LAM 患者の標準的治療薬であるシロリムスは免疫抑制作用により細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があると考えられているが、シロリムス投与中の感染合併については詳細は不明である。最近、我々はシロリムス投与中に発症した *Mycobacterium abscessus* 肺疾患 (MABS-PD)を経験したので他の感染の報告と併せて報告する。

B. 研究方法

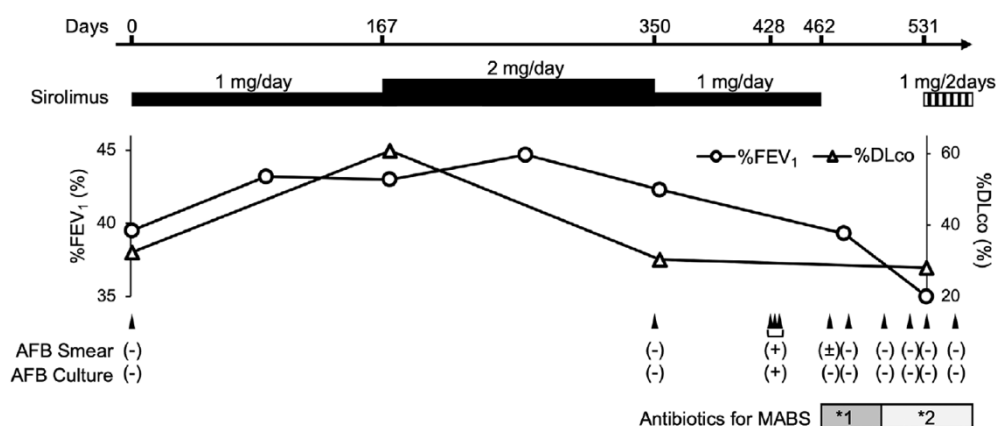
Mycobacterium abscessus を合併した LAM 患者の症例報告と、LAM 患者の非結核性抗酸菌症とシロリムス服用中の感染症合併について考察する。

C. 研究結果

(1) 症例

45 歳、女性。LAM に罹患しシロリムス療法を 1mg/日で開始し半年後 2mg/日に増加し MABS-PD を発症した。MABS-PD はアジスロマイシン、アミカシン、イミペネム/シラスタチン、シタフロキサシン、ファロペナムによりコントロールされた。その後、肺移植登録を行った。私たちの知る限り、これは肺移植前のシロリムス投与 LAM 患者における NTM-PD の発症に関する最初の症例報告であった。

図 1 臨床経過



D. 考察

NTM-PDの中で、*Mycobacterium abscessus* 肺疾患 (MABS-PD) は、重篤で難治性の感染症の 1 つである。肺移植後の LAM 患者で MABS-PD 発症した報告は 1 例あるものの(Ose et.al. Surgical Case Reports (2019)5:11)、シロリムス投与で LAM 患者に発症した MABS-PD は初めての報告である。シロリムスは抗菌作用も有しているが免疫抑制作用のため感染症発症のリスクと考えられるが、重症の LAM 患者にとって NTM-PD の早期診断と最適な治療は重要である。

E. 結論

シロリムス投与中に発症した MABS-PD を報告し、シロリムス投与感染合併について考察した。

F. 研究発表

1. 論文

Yanagisawa A, Takimoto T, Kurahara Y, Tsuyuguchi K, Yoshida S, Hirose M, Inoue Y, Arai T. A Case of Lymphangiomyomatosis Showing the Development of Mycobacterium abscessus subsp. massiliense Infection During Sirolimus Therapy. Intern Med. 2023 Nov 27. Online ahead of print. doi: 10.2169/internalmedicine.2847-23.

2. その他

厚労科研難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班. リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療の手引き 2022

[CASE REPORT]

A Case of Lymphangioleiomyomatosis Showing the Development of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* Infection During Sirolimus Therapy

Atsushi Yanagisawa¹, Takayuki Takimoto¹, Yu Kurahara², Kazunari Tsuyuguchi²,
Shiomi Yoshida², Masaki Hirose², Yoshikazu Inoue^{2,3} and Toru Arai²

Abstract:

Among nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases (NTM-PDs), *Mycobacterium abscessus* species pulmonary disease (MABS-PD) is one of the most severe and intractable infections. We herein report a 45-year-old woman with advanced lymphangioleiomyomatosis (LAM) who developed MABS-PD while undergoing sirolimus therapy. MABS-PD was immediately controlled using antibiotic therapy, although the patient's lung transplant registration was significantly delayed. To our knowledge, this is the first case report on the development of NTM-PD in a patient with LAM before lung transplantation. This case suggests that the early diagnosis and optimal treatment of NTM-PD are crucial in patients with advanced LAM.

Key words: Lymphangioleiomyomatosis, *Mycobacterium abscessus* species, Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Sirolimus

(Intern Med Advance Publication)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.2847-23)

Introduction

Mycobacterium abscessus species (MABS) represent a group of nontuberculous mycobacteria (NTM) that are ubiquitous in soil and water (1). NTM-pulmonary disease (NTM-PD) is prevalent among middle-aged and elderly women (2). MABS-pulmonary disease (MABS-PD) is exceptionally antimicrobial-resistant compared to other NTM-PDs, and the management of these infections remains challenging (3, 4). The prevalence of MABS-PD has dramatically increased in recent years in Japan, partly due to aging of the population, and countermeasures are urgently needed (5, 6).

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a slow-progressing systemic disease that mainly affects women and is characterized by irreversible cystic lung destruction, abdominal tumors, and chylous fluid accumulation. Infiltration of metastatic neoplastic smooth muscle-like cells, known as LAM

cells, is involved in the pathogenesis of the disease (7). LAM cells contain mutationally inactivated tuberous sclerosis complex tumor suppressor genes, which inappropriately activate mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling and induce uncontrolled LAM cell growth (8). Sirolimus exerts an antitumor effect by inhibiting mTOR signaling and is a first-line treatment for symptomatic patients with LAM (9, 10). This drug also has immunosuppressive effects, and upper respiratory tract infection has been reported as a common side effect of sirolimus therapy for LAM (9, 10). Lung transplantation should be considered for patients with advanced LAM whose respiratory function has deteriorated despite medical therapy. However, strong immunosuppressive therapy is needed to prevent transplant rejection; therefore, infection represents a critical threat for lung transplant recipients (11).

We herein report a case of LAM that developed into MABS-PD during sirolimus therapy.

¹Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan, ²Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Japan and ³Department of Internal Medicine, Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Fukujuji Hospital, Japan

Received: August 30, 2023; Accepted: October 3, 2023; Advance Publication by J-STAGE: November 27, 2023

Correspondence to Dr. Toru Arai, toarai1192296@gmail.com

