

リンパ管平滑筋腫症患者の COVID-19 感染
国際調査協力の報告

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 臨床研究センター長

研究要旨

2019 年 12 月 1 日から 2021 年 8 月 31 日までの間に COVID-19 に感染した、ブラジル、米国、ヨーロッパ、日本の LAM 患者について後ろ向き観察研究をアンケートで実施した。(1) LAM の約 3 分の 1 が COVID-19 後に入院を必要とし、91 人の患者のうち 1 人が死亡した。(2) DLCO の減少は、入院の必要性および酸素補給の必要性と関連していた。(3) mTOR 阻害剤を投与された患者と、mTOR 阻害剤を投与されていない患者で同様であった。

A. 研究目的

リンパ管平滑筋腫症 (LAM)は、まれな低悪性度の腫瘍性肺疾患で、女性または結節性硬化症(TSC)患者に散発的で発生する。 Mechanistic target of rapamycin (mTOR) 阻害剤は、進行性または重度の肺障害または肺外症状のある患者の治療に用いられている。近年世界的脅威になっている COVID-19 感染は、慢性肺疾患患者の転帰と関連していると報告されており、LAM と COVID-19 の合併報告はあるものの COVID-19 感染に対する LAM 患者で mTOR 阻害剤使用患者の転帰と影響は不明である。本研究では LAM 患者で COVID-19 感染例で転帰への mTOR 阻害剤の影響を明らかにする。

B. 研究方法

2019 年 12 月 1 日から 2021 年 8 月 31 日までの間に COVID-19 に感染した、ブラジル、米国、ヨーロッパ、日本の LAM クリニック (LAM Foundation) で治療を受けている LAM 患者について後ろ向き観察研究をアンケートで実施した。LAM に関連する人口統計学および臨床的特徴、COVID-19 に起因する転帰不良の危険因子、感染時に最も近い肺機能検査、mTOR 阻害剤の使用、症状、入院した場合の詳細、受けた治療、および COVID-19 に関連する転帰について、医療記録と電話によるフォローアップを行った。長期の COVID-19 状況 は、症状の持続または症状の発症後少なくとも 6 週間の新しい酸素補給として定義した。

C. 研究結果

LAM の女性 91 人 (散発性 LAM の 77 人、TSC 合併 LAM 14 人) で COVID-19 を合併した女性を対象とした。平均年齢は 47 ± 12 歳、LAM の診断からの期間の中央値は 14 か月(6-78 ヶ月)。%FEV1 と%DLco は、73 ± 23%、62 ± 23%。47 人の患者 (53%) で感染時に mTOR 阻害剤を使用、16 人の患者 (17.5%) が重度の COVID-19 に関連する併存症を少なくとも 1 つ持っていた。最も多い COVID-19 の症状は脱力感であった。26.4%の患者でコルチコステロイドが使用された。抗生物質は患者の 17.6% で使用され、抗凝固薬は患者の 11% で使用され、アジスロマイシンは患者の 7.7% で使用され、レムデシビルは患者の 5.5% で使用された。53 人の患者 (58.2%) は、特定の薬物治療を受けなかった。28 人の患者 (31%) が平均入院期間 11 ± 8 日の入院を必要とし、2 人の患者 (2.2%) が非侵襲的換気が必要とし、2 人の患者 (2.2%) が機械的換気が必要とした。59 歳の一人の重度の LAM 患者が死亡した (%FEV1=32%)。20 人の患者 (22%) が、主に疲労による長期の COVID-19 と診断された (表 1)。

COVID-19 に感染した時、SARS-CoV-2 のワクチンを接種された患者はいなかった。入院患者または酸素補給が必要な患者は酸素補給なしで自宅で治療された人よりも、肺機能が低下 (%FEV1 = 63 ± 22% vs 79 ± 21%; P = .002; %DLCO % = 49 ± 21% vs 69 ± 20%; P < .001)。基礎となる BMI に基づいてコホートを分離すると、入院または酸素補給の必要性や入院期間に差は見られなかった。

mTOR 阻害剤を使用している患者は、未治療の患者と比較して、COVID-19 の経過中に肺機能が低く、呼吸困難の頻度が高く、入院と酸素補給の必要性が高いことが示された。mTOR 阻害剤の使用は、入院期間や酸素または換気補助の必要性に影響を与えなかった (表 2)。単変量解析では、%FEV1 (OR, 0.97; 95% CI, 0.95-0.99; P = .005)、%DLCO (OR, 0.95; 95% CI, 0.93-0.98; P = .001)、および mTOR 阻害剤の使用 (OR, 3.23; 95% CI, 1.27-8.21; P = .01)。mTOR 阻害剤を使用している患者は、未治療の患者と比較して、COVID-19 の経過中に肺機能が低く、呼吸困難の頻度が高く、入院と酸素補給の必要性が高かった。mTOR 阻害剤の使用は、入院期間や酸素または換気補助の必要性に影響を与えなかった (表)。単変量解析では、%FEV1 (OR, 0.97; 95% CI, 0.95-0.99; P = .005)、%DLCO (OR, 0.95; 95% CI, 0.93-0.98; P = .001)、および mTOR 阻害剤の使用 (OR, 3.23; 95% CI, 1.27-8.21; P = .01) は、入院または酸素補給の必要性の予測因子であった。しかし、多変量解析では、%DLCO (OR, 0.96; 95% CI, 0.93-0.99; P = .02) のみが入院または酸素補給の必要性と関連していた。

D. 考察

本研究は LAM 患者における COVID-19 感染の最大の研究である。

主な結果は ; (1) LAM の約 3 分の 1 が COVID-19 後に入院を必要とし、91 人の患者のうち 1 人が死亡した。(2) DLCO の減少は、入院の必要性および酸素補給の必要性と関連していた。(3) mTOR 阻害剤を投与された患者と、mTOR 阻害剤を投与されていない患者で同様であった。

複数のコホート研究で、既存の慢性肺疾患を持つ患者では COVID-19 感染で重症度、死亡のリスクが増加することが示されているが、死亡率の増加は見られなかった (1.1% 対 1.3%)⁸。これは、LAM の女性患者が COVID-19 後に転帰不良になるリスクは高くない可能性が示唆される。私たちの研究における女性 LAM 患者の年齢が若いことは、他の慢性肺疾患の患者と比較してより良い結果を部分的に説明するかもしれない。本コホートにおける感染後 6 週間での持続的な症状の有病率 (22%) (COVID-19 後遺症) も、一般集団の有病率と同様である。

COVID-19 の転帰に対する mTOR 阻害剤の影響はよくわかっていない。一般に、基礎に免疫抑制がある患者は COVID-19 関連の合併症のリスクが高いと考えられているが、mTOR 阻害剤は、ウイルスに対する *in vitro* 阻害効果により、COVID-19 患者に有益な影響を与える可能性があるとして推測される。ブラジルからの COVID-19 と診断された LAM 患者の小規模 (6 人) なシリーズでは、半数がシロリムスを使用しており、全員が感染から完全に回復しました。⁵ 本研究では、これらの患者は未治療の患者よりも肺機能が低下しているにもかかわらず、mTOR 阻害剤の使用と転帰の悪化とは関連していなかった。

E. 結論

本多施設共同研究は、リンパ管平滑筋腫症の女性における COVID-19 感染後の死亡および COVID-19 後遺症のリスクが一般集団のリスクと同様であり、mTOR 阻害剤の使用はより悪い転帰と関連していないことを示した。

F. 研究発表

1. 論文

Baldi BG, Radzikowska E, Cottin V, Dilling DF, Ataya A, Carvalho CRR, Harari S, Koslow M, Grutters JC, Inoue Y, Gupta N, Johnson SR. COVID-19 in Lymphangiomyomatosis: An International

Study of Outcomes and Impact of Mechanistic Target of Rapamycin Inhibition. Chest. 2022 Jun;161(6):1589-1593. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.640. Epub 2021 Dec 21.

表 mTOR 阻害剤使用の有無による比較

Variable	Patients Using mTOR Inhibitors (n = 47)	Patients Not Using mTOR Inhibitors (n = 42)	P Value
Clinical and functional features			
Age, y	47 ± 10	47 ± 13	.96
BMI ≥ 30 kg/m ²	9 (19.1)	11 (26.2)	.59
At least one comorbidity ^b	9 (19.1)	7 (16.7)	.98
Smoking (former or current)	7 (14.9)	7 (16.7)	.98
Time from diagnosis of lymphangiomyomatosis, mo	17 (6.25-96)	13.5 (6-42)	.52
FEV ₁ , % predicted	66 ± 24	80 ± 18	.004
D ₅₀₀ , % predicted	55 ± 22	69 ± 20	.005
Symptoms during COVID-19			
Asthenia	42 (89.4)	36 (85.7)	.84
Fever	37 (78.7)	25 (59.5)	.08
Cough	34 (72.3)	29 (69)	.91
Anorexia	26 (55.3)	20 (47.6)	.61
Dyspnea	28 (59.6)	15 (35.7)	.04
Headache	22 (46.8)	17 (40.5)	.70
Anosmia	20 (42.6)	18 (42.9)	.85
Dysgeusia	16 (34)	17 (40.5)	.68
Diarrhea	10 (21.3)	9 (21.4)	.81
Hospital admission			
Hospital admission	20 (42.6)	8 (19)	.03
Supplemental oxygen use	18 (38.3)	9 (21.4)	.13
Hospital admission or supplemental oxygen use	22 (46.8)	9 (21.4)	.02
Duration of supplemental oxygen use, d	7 (7-14)	7 (3-15)	.57
Noninvasive ventilation	2 (4.3)	0	.50
Mechanical ventilation	2 (4.3)	0	.50
Duration of hospital stay, d	8 (5-12)	12 (5-20)	.38
Outcomes			
Death	1 (2.1)	0	1.00
New or increased supplemental oxygen after COVID-19	7 (14.9)	3 (7.1)	.32
Pulmonary embolism	0	1 (2.4)	.47
Pneumothorax	1 (2.1)	0	1.00
Long COVID-19	12 (25.5)	8 (19)	.63

COVID-19 in Lymphangioleiomyomatosis



An International Study of Outcomes and Impact of Mechanistic Target of Rapamycin Inhibition

To the Editor:

Lymphangioleiomyomatosis is a rare low-grade neoplastic lung disease that occurs sporadically in women or in people with tuberous sclerosis complex. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitors are used for patients with progressive or severe

pulmonary impairment or extrapulmonary manifestations.¹

COVID-19 is associated with worse outcomes in patients with chronic pulmonary diseases.²⁻⁴ However, only a small number of patients with lymphangioleiomyomatosis and COVID-19 have been reported, and the outcomes and impact of mTOR inhibitors on lymphangioleiomyomatosis and COVID-19 infection are unclear.⁵⁻⁷ We conducted an international study to evaluate the consequences of COVID-19 in patients with lymphangioleiomyomatosis and the impact of mTOR inhibitors on outcomes after COVID-19.

Methods

We conducted a retrospective observational study that assessed patients with lymphangioleiomyomatosis receiving care at lymphangioleiomyomatosis clinics in Brazil, the United States, Europe, and Japan who contracted COVID-19 between December 1, 2019, and August 31, 2021. All local institutional ethical committees approved the study.

Demographic and clinical features associated with lymphangioleiomyomatosis, risk factors for poor outcomes resulting from COVID-19, pulmonary function tests closest to COVID-19, use of mTOR inhibitors, symptoms, details if hospitalized, treatments received, and outcomes related to COVID-19 were obtained through

medical records and telephone follow-up. Long COVID-19 was defined as persisting symptoms or new supplemental oxygen use at least 6 weeks after the onset of symptoms.

Normally and nonnormally distributed data are reported as mean \pm SD and as median (interquartile range), respectively. Unpaired *t* tests or the Mann-Whitney *U* test was used to compare continuous variables, whereas the Fisher exact test or χ^2 test was used to compare categorical variables. A univariate and a forward stepwise multivariate logistic regression analysis were performed to identify the predictors of hospitalization or need for supplemental oxygen. *P* values of $< .05$ were considered significant. All analyses were performed using SigmaStat version 3.5 software (Systat Software, Inc.).

Results

Ninety-one women with lymphangioleiomyomatosis (77 with sporadic lymphangioleiomyomatosis, 14 with tuberous sclerosis complex and lymphangioleiomyomatosis) and COVID-19 were identified, with a mean age of 47 ± 12 years and a median time from diagnosis of lymphangioleiomyomatosis of 14 months (interquartile range, 6-78 months). FEV₁ and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) were $73 \pm 23\%$ predicted and $62 \pm 23\%$ predicted, respectively. Forty-seven patients (53%) were using mTOR inhibitors at the time of infection, and 16 patients (17.5%) had at least one comorbidity associated with severe COVID-19 (Table 1).

The most common COVID-19 symptom was asthenia. Corticosteroids were used in 26.4% of patients,

antibiotics were used in 17.6% of patients, anticoagulants were used in 11% of patients, azithromycin was used in 7.7% of patients, and remdesivir was used in 5.5% of patients. Fifty-three patients (58.2%) received no specific drug treatment. Twenty-eight patients (31%) required hospital admission with a mean stay of 11 ± 8 days, two patients (2.2%) required noninvasive ventilation, and two patients (2.2%) required mechanical ventilation. One patient, 59 years of age with severe lymphangioleiomyomatosis, died (oxygen dependent with FEV₁ of 32% predicted). Twenty patients (22%) received a diagnosis of long COVID-19, mainly fatigue (Table 1). None of the patients were vaccinated against SARS-CoV-2 when they contracted COVID-19. Patients who were hospitalized or needed supplemental oxygen showed worse pulmonary function (FEV₁ % predicted: $63 \pm 22\%$ vs $79 \pm 21\%$; *P* = .002; DLCO % predicted: 49