

## Hierarchical cluster analysis based on disease-associated manifestations of patients with lymphangiomyomatosis: An analysis of the national database of designated intractable diseases of Japan

研究分担者 林田美江

信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 特任講師

### 研究要旨

指定難病データの第三者提供を受け、2016年に登録された全国のリンパ脈管筋腫症（LAM）患者に関する横断的解析を行った。症候に基づいた階層クラスター分析を行い、4つのクラスターを同定した。労作時呼吸困難のみの症候を示すクラスター1は比較的低い呼吸機能を示し、発症年齢は最も若く、結節性硬化症（TSC）の有病率が最も低く、mTOR阻害薬の投与を受けている割合が最も高かった。クラスター1はmTOR阻害薬による治療を要する呼吸機能低下を示す患者が多く含まれる可能性が考えられた。

### A. 研究目的

LAMは各種の症候（症状や合併症）を示す全身性疾患であり、併せ持つ症候や肺病変の進行速度などには個人差がみられる。LAMに関連する症候に関してクラスタリングを行い、可能性のある疾患フェノタイプに関して考察することを目的とした。

### B. 研究方法

2015～2017年の全国のLAMに関する指定難病データの第三者提供を受けた。その年の医療受給者数に対して最も高い登録率（62%）であった2016年のデータベースを使用し、肺移植術後の患者を除外した404人に関して、症候に基づく階層クラスター分析を行った。

### C. 研究結果

4つのクラスターを同定した。労作時呼吸困難のみを示すクラスター1は比較的低い呼吸機能を示し、発症年齢は最も若く、結節性硬化症（TSC）の有病率が最も低く、mTOR阻害薬の投与を受けている割合が最も高かった。各種の症候を呈したクラスター2はTSCの有病率が最も高かった。労作時呼吸困難または咳、喀痰、倦怠感のいずれか1つ以上を呈する患者（労作時呼吸困難のみを除く）からなるクラスター3は、最も低い呼吸機能を示し、気管支拡張薬および在宅酸素療法の導入率が最も高く、肺移植登録率が最も高かった。無症状の患者からなるクラスター4は発症年齢が最も高く、罹患期間が最も短く、TSCの有病率が比較的高かった。

### D. 考察

クラスター1はmTOR阻害薬による治療を要する呼吸機能低下を示す患者が多く含まれる可能性が考えられた。労作時呼吸困難のみの症状や低い発症年齢といった特徴はmTOR阻害薬の適応と関連する可能性が考えられた。

### E. 結論

症候に基づく階層クラスター分析により4つのクラスターを同定した。今後、欠損の少ないデータによるクラスタリングと縦断的な解析によるアウトカムの評価が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文

Hayashida M, Kinjo T, Wada Y, Kitaguchi Y, Hanaoka M. Hierarchical cluster analysis based on disease-associated manifestations of patients with lymphangioleiomyomatosis: An analysis of the national database of designated intractable diseases of Japan. *Respir Investig*. 2022 Jul;60(4):570-577. doi: 10.1016/j.resinv.2022.03.003. Epub 2022 Apr 12.

RESPIRATORY INVESTIGATION 60 (2022) 570–577



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Respiratory Investigation

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resinv](http://www.elsevier.com/locate/resinv)



### Original article

## Hierarchical cluster analysis based on disease-associated manifestations of patients with lymphangioleiomyomatosis: An analysis of the national database of designated intractable diseases of Japan



Mie Hayashida\*, Takumi Kinjo, Yosuke Wada, Yoshiaki Kitaguchi, Masayuki Hanaoka

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 15 January 2022

Received in revised form

9 March 2022

Accepted 10 March 2022

Available online 12 April 2022

##### Keywords:

Lymphangioleiomyomatosis

Manifestation

Treatment

Cluster analysis

Database

#### ABSTRACT

**Background:** Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare multisystem disease with variable manifestations and differing rates of progression among individuals. Classification of its phenotypes is an issue for consideration. We hypothesized that clinical manifestations associated with LAM cluster together and identifying these associations would be useful for identifying phenotypes.

**Methods:** Using cross-sectional data from the National Database of Designated Intractable Diseases of Japan, we performed a hierarchical cluster analysis based on disease-associated manifestations.

**Results:** Four clusters were identified from 404 patients (50.4% of 801 LAM patients registered in 2016). Patients in cluster 1 had only dyspnea on exertion, relatively low lung function, the earliest onset age, and the lowest prevalence of tuberous sclerosis complex (TSC). Those in cluster 2 had various manifestations with the highest prevalence of TSC. Patients in cluster 3 had major respiratory symptoms (cough, sputum, or dyspnea on exertion) or fatigue and the lowest lung function. Those in cluster 4 were asymptomatic and had the latest onset age, shortest disease duration, and relatively high prevalence of TSC. Patients in cluster 1 had the highest rate of receiving mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitor treatment, suggesting that cluster 1 included those with declining lung function for which mTOR inhibitor treatment was required.

**Conclusions:** Hierarchical cluster analysis based on manifestations data identified four clusters. The characteristics of cluster 1 are noteworthy in relation to the indication for

Abbreviations: LAM, lymphangioleiomyomatosis; TSC, tuberous sclerosis complex; mTOR, mechanistic target of rapamycin; AMLs, angiomylipomas; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; VA, alveolar volume; CT, computed tomography.

\* Corresponding author. First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Asahi, Matsumoto, 390-8621, Japan.

E-mail address: [mie@shinshu-u.ac.jp](mailto:mie@shinshu-u.ac.jp) (M. Hayashida).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.03.003>

2212-5345/© 2022 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.