

肺リンパ脈管筋腫症の症候に基づいた階層クラスター分析；指定難病患者データベースの横断的解析

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

指定難病患者データベース（対象；リンパ脈管筋腫症、地域；全国、期間；平成 27～29 年）の第三者提供を受け、ガイドラインに従った集計解析を行った。平成 28 年更新申請データから肺移植後症例を除外した 404 症例において、症候（臨床調査個人票に示された 14 項目）に基づいた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。クラスター 1 は、労作性呼吸困難のみを認める症例からなり、発症年齢が最も若く、結節性硬化症の頻度が最も低く、呼吸機能が低く、mTOR 阻害薬の投与割合が最も高かった。クラスター 1 の特徴は mTOR 阻害薬の適応を示唆する可能性が考えられた。より欠損の少ないデータで、さらには経時的な評価により、より信頼性のあるクラスタリングや経過の比較が望ましいと考えられた。

共同研究者：

金城匠、和田洋典、北口良晃、花岡正幸

A. 研究目的

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis, LAM）は、主として妊娠可能な年齢の女性に発症し、肺や体軸リンパ節など全身性に LAM 細胞の増殖を伴う病変を形成し、反復性の自然気胸や肺への多発性嚢胞形成による呼吸不全を引き起こす。近年、mTOR 阻害薬により肺病変の進行が抑制される報告が相次ぎ、mTOR 阻害薬であるシロリムスは本邦において LAM の適応薬として臨床使用されている。シロリムスにより呼吸機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されているが、LAM の病態には個人差がみられ、どのような患者にどのようなタイミングでシロリムスの投与を開始すべきかについて、また至適投与量や投与中止の条件などについて一定の見解が得られていない。希少疾患であることからエビデンスは十分ではなく、個々の症例において手探りで治療が検討される実情がある。そこで、LAM 患者の病状につき疫学的な把握を行い、病態を理解する土台とするとともに、実情に即した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成へと反映されることを目的として、指定難病患者データベースの解析を行うこととした。

B. 研究方法

指定難病患者データベース（対象；リンパ脈管筋腫症、地域；全国、期間；平成 27～29 年）の第三者提供を受け、ガイドラインに従った集計解析を行った。各年のデータベースは新規申請と更新申請とに分かれており、平成 27、28、29 年の登録件数の各年の医療受給者証所持者数に対する割合はそれぞれ 55%、62%、30% であった。最も登録率の高かった平成 28 年の更新申請データ（432 症例）を用いて横断的な解析を行った。432 症例のうち、肺移植後の 28 症例を除外した 404 症例（同年の医療受給者証所持者数 801 人に対して 50.4%）を解析対象とした。統計学的手法としてユークリッド距離と Ward's 法を用いた階層クラスター分析を行い、クラスター間の比較を連続変数に関しては Kruskal-Wallis test、カテゴリー変数に関しては Fisher's exact test を用いて行った。各クラスター間の比較を連続変数に関しては Dunn's multiple comparisons test、カテゴリー変数に関しては Fisher's exact test（Bonferroni 補正）を用いて行った。p=0.05 を有意水

準とした。

C. 研究結果

404 症例に対して、臨床背景および治療に関するデータは 90%以上、過去 1 年以内の胸部 CT 画像所見、腹部画像所見、呼吸機能検査所見はそれぞれ 65%、49%、86%において得られた。臨床調査個人票には「現在の症候」という項目があり、LAM に関連する症状または症候の 14 のチェック項目が含まれる。この質問項目への回答率は 99%と高かったことから、この項目を活用した症候によるクラスター分析を行った。十分な距離をもって 4 つのクラスターに分類された。クラスター 1 に含まれるのは労作性呼吸困難のみを認める症例であった。クラスター 4 には無症状、クラスター 3 には労作性呼吸困難、咳、痰、倦怠感のいずれか 1 つ以上を認める症例（ただし労作性呼吸困難のみの症例はすべてクラスター 1）、クラスター 2 にはそれ以外の症候を含めたいずれか 1 つ以上を認める症例が含まれた。

臨床背景と合併症についての比較を行った。発症年齢、発症からの観察期間、結節性硬化症の頻度、1 年以内の気胸発症の有無に有意差がみられた。次にクラスター間の呼吸機能の比較を行った。FVC 以外の 4 指標（FVC、FEV₁、DL_{CO}、DL_{CO}/VA）において有意差がみられ、全体としてクラスター 1 または 3 はクラスター 2 または 4 に比して有意に低い結果であった。さらに、すべての指標においてクラスター 3 が最も低い結果であった。次にクラスター間の治療頻度の比較を行った。ホルモン療法、mTOR 阻害薬、気管支拡張薬、在宅酸素療法、肺移植登録のすべてにおいて有意差を認めた。ホルモン療法、気管支拡張薬、在宅酸素療法、肺移植登録の割合はクラスター 3 において最も高かったが、mTOR 阻害薬はクラスター 1 において最も高かった。

D. 考察

LAM は単一遺伝子の異常による疾患と考えられているが、多臓器疾患でありかつ症候の現れ方や進行速度に個人差がみられる。症状および症候によるクラスタリングは疾患のフェノタイプを検討するうえで重要と考えられた。臨床調査個人票の「現在の症候」に示された 14 の症状または症候のうち、労作性呼吸困難は全体の 68%、咳は 26%、痰は 21%、倦怠感 は 18%に認め、他の症状または症候はいずれも 7%未満、無症状は 18%だった。頻度の高い 4 つの症状は肺病変の進行に最も起因すると考えられ、クラスター 1 または 3 は肺病変が相対的に進行した群と予想された。呼吸機能の比較においてクラスター 1 または 3 がクラスター 2 または 4 に比して有意に低い結果であったことは、このことに矛盾しないと考えられた。さらに、クラスター 3 で呼吸機能が最も低かったことは、ホルモン療法、気管支拡張薬、在宅酸素療法、肺移植登録の割合が最も高かった結果に矛盾しないと思われたが、mTOR 阻害薬はクラスター 1 において最も高い割合であった。ATS/JRS ガイドラインにおいて、1 秒量が予測値の 70%を下回ったとき、あるいは呼吸機能が速いスピード（年間 90ml 以上）で低下するときに mTOR 阻害薬が推奨されている。クラスター 3 において%1 秒量が 70%未満である症例は 68%であったのに対して mTOR 阻害薬の投与は 44%、それに対してクラスター 1 では%1 秒量が 70%未満である症例は 51%であったのに対して mTOR 阻害薬の投与は 53%と頻度の逆転を認めた。腎血管筋脂肪腫などの合併症への投与を考慮しないとした場合、クラスター 1 では呼吸機能低下スピードが速く、mTOR 阻害薬が必要と判断された症例が多く含まれる可能性が考えられた。

E. 結論

LAM の指定難病データの 404 症例において、症候（臨床調査個人票に示された 14 項目）に基づいた階層クラスタ分析により 4 つのクラスターを同定した。クラスター 1 は、労作性呼吸困難のみを認める症例からなり、発症年齢が最も若く、結節性硬化症の頻度が最も低く、呼吸機能が低く、mTOR 阻害薬の投与割合が最も高かった。クラスター 1 の特徴は mTOR 阻害薬の適応を示唆する可能性が考えられた。