

# リンパ脈管筋腫症 (LAM)

# 診療の手引き

## 2022



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班  
リンパ脈管筋腫症診療の手引き作成委員会編

[協力] 一般社団法人 日本呼吸器学会





# リンパ脈管筋腫症 (LAM)

# 診療の手引き

## 2022

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班  
リンパ脈管筋腫症診療の手引き作成委員会編

[協力] 一般社団法人 日本呼吸器学会





# 序 文

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、平滑筋様のLAM細胞が肺や体軸リンパ節などで増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の難治性稀少疾患である。わが国では難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」の対象疾患の一つとして調査研究が行われ、平成21年に特定疾患に指定された。その後、平成26年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が制定されたことを受け、指定難病の一つとして（告示番号89）医療費助成の対象疾患となるに至っている。

呼吸不全に関する調査研究班時代には、「リンパ脈管筋腫症(LAM)の治療と管理の手引き」(2008年),「リンパ脈管筋腫症(LAM)診断基準」(2008年),「特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症(LAM)認定基準の解説」(2011年)がまとめられ、日本呼吸器学会誌に特別報告として掲載されたが、その後の病態や治療に関する研究が進んだことに伴い、「LAMを有する成人女性においてmTOR阻害薬は第一選択となりますか？」(2016年),「孤発性LAMに伴う腎血管筋脂肪腫においてmTOR阻害薬の投与を考慮しますか？」(2017年)が同誌に報告された。さらに、2016年と2017年にはアメリカ胸部医学会(ATS)と日本呼吸器学会(JRS)が合同で国際的な診療ガイドライン(ATS/JRSガイドライン)が策定され、英文で公開された。呼吸不全に関する調査研究班の後を継いだ「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」でも引き続き、対象疾患の一つとしてLAMに関する調査研究を推進しており、難治性疾患の医療水準の向上に貢献することを目的とした活動が続けられている。

このようにLAMをとりまく医療環境は年々進歩してきており、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班からも難病情報センターや研究班ホームページなどを通して情報発信が行われてきたものの、日本語の診療の手引きとして最新の知見を一冊にまとめた冊子の必要性が高まったと考えられた。

そこで、このたびATS/JRSガイドラインを両学会の許諾の上で日本語訳を作成し、診療に携わる医師を含む医療関係者、患者とその家族にも参照しやすい情報の提供を行うことと同時に、最新の知見を含めたわが国の状況に合わせてアップデートを加えたエキスパート・オピニオンをまとめ、『リンパ脈管筋腫症(LAM)診療の手引き2022』を作成することとした。

本手引きは二部構成とし、第一部はATS/JRSガイドラインの日本語訳、第二部はエキスパート・オピニオンとしてLAMの病態、診断、治療、生活面での注意など多岐にわたる情報をまとめている。医療従事者、患者、その家族にも参照して頂けるよう、学会や本調査研究班のホームページ上で公開予定であるが、主たる対象はLAM診療に携わる可能性のある呼吸器内科医としており、記載内容の一部に専門性の高い医学用語が使われていることにご留意戴きたい。なお、日本人の本症に関するエビデンスはまだ乏しく、今後も調査研究を継続し、エビデンスを蓄積することで手引きを改訂していく取り組みが必要である。

2023年3月

リンパ脈管筋腫症(LAM)診療の手引き作成委員会

委員長 平井 豊博

## ■ 診療の手引き作成委員会

### ○委員長

平井 豊博 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

### ○委員（50音順）

新井 徹 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

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

大倉真喜子 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

小沢 陽子 信州大学医学部内科学第一教室

佐藤 晋 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学

瀬山 邦明 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

滝本 宜之 国立病院機構近畿中央呼吸器センター呼吸器内科

竹内奈緒子 国立病院機構近畿中央呼吸器センター呼吸器内科

光石陽一郎 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

林田 美江 信州大学医学部内科学第一教室

## ■ 外部評価委員（日本呼吸器学会）

室 繁郎 奈良県立医科大学呼吸器内科学

杉浦 久敏 東北大学大学院医学研究科呼吸器内科学

坂東 政司 自治医科大学呼吸器内科学

## 要 旨

リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis：LAM）はほぼ成人女性にのみ発症する希少疾患である。LAMには、孤発性LAMと結節性硬化症(tuberous sclerosis complex; TSC)に伴って発症するLAMがある。症状の発症から10年以内にほとんどの患者が、日常活動での呼吸困難、再発性気胸および酸素吸入を要する低酸素血症を発症するとされ、わが国では指定難病の一つとして医療費助成制度の対象疾患である。

長らく原因不明のびまん性嚢胞性肺疾患と認識されていたが、近年の細胞生化学分野の発展と病変部位からの遺伝子異常の検出より、緩徐進行性・低悪性度の転移性腫瘍と認識された。さらに遺伝子異常によりmTORの過剰な活性化が病態に関わっていることが明らかとなり、mTOR阻害薬の開発と臨床応用に至っている。

アメリカ胸部医学会(ATS)と日本呼吸器学会(JRS)の国際合同診療ガイドラインが作成され、本稿ではその日本語訳を作成し第一部とした。診断には肺外病変を含む臨床病態や画像所見、そして血清学的所見を基に診断する必要がある、エビデンスに基づく診断基準を提案している。また治療法としてmTOR阻害薬、ホルモン療法、そして併存病態として気胸への対処を含めた外科治療(肺移植を含む)が行われているが、それぞれのエビデンスの要約を基にした、ガイドライン委員会からの「推奨」が提示されている。

第二部では、最新の知見を基にしたエキスパート・オピニオンとして、疫学、診断から治療まで診療に必要と思われる情報をまとめた。

医療・医学の進歩に併せ、本手引きの内容は常にアップデートされることが求められている。

## 略語一覧

略語	英 語	日本語
AML	angiomyolipoma	血管筋脂肪腫
ATS	American Thoracic Society	米国胸部医学会
BM	basement membrane	基底膜
CAST	The Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial	
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
D2-40	podoplanin	
DL <sub>CO</sub>	diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
DPC	Diagnostic Procedure Combination	診断群分類包括評価
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
FEV1	forced expiratory volume in one second	1秒量
FPI	Functional Performance Inventory	
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GnRH	gonadotrophin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation	
GTP	guanosine triphosphate	
HMB45	human melanoma black 45	
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能CT
ICS	inhaled corticosteroids	吸入ステロイド薬
IUDs	intrauterine devices	子宮内避妊器具
JRS	Japanese Respiratory Society	日本呼吸器学会
LABA	long-acting $\beta_2$ -agonis	長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
LAM	lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
LAMA	long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LCC	LAM cell cluster	LAM細胞クラスター
LEC	lymphatic endothelial cells	リンパ管内皮細胞
LHS	LAM histologic score	
LOH	loss of heterozygosity	ヘテロ接合性の消失
MILES	Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus	
MLSTS	Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety Study	
MMP	metalloproteinases	マトリックスメタロプロテイナーゼ



略語	英 語	日本語
MMPH	multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia	
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
mTOR	mechanistic target of rapamycin	ラパマイシン標的タンパク質
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute	米国国立心臓・肺・血液研究所
NPPV	non-invasive positive pressure ventilation	非侵襲的人工呼吸
ORC	oxidized regenerated cellulose	再生酸化セルロース
PCNA	proliferating cell nuclear antigen	増殖細胞核抗原
PEComa	perivascular epithelioid cell tumor	血管周囲類上皮細胞腫瘍
PFTs	pulmonary function tests	呼吸機能検査
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PRISMA1	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis 1	
QOL	quality of life	生活の質
Rheb	Ras homolog enriched in brain	
SABA	short-acting $\beta_2$ -agonis	短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
SAMA	short-acting muscarinic antagonist	短時間作用性抗コリン薬
SERMs	selective estrogen receptor modulators	選択的エストロゲン受容体調節薬
TAE	transcatheter arterial embolization	動脈塞栓術
TAND	TSC-associated neuropsychiatric disorders	TSC 関連精神神経障害
TBLB	transbronchial lung biopsy	経気管支肺生検
TBLC	transbronchial lung cryobiopsy	経気管支凍結肺生検
TPC	total pleural covering	全肺胸膜カバリング術
TSC	tuberous sclerosis complex	結節性硬化症
TSC-LAM	TSC-associated forms of LAM	結節性硬化症に伴うLAM
VATS	video-assisted thoracoscopic surgery	ビデオ下胸腔鏡下手術
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-D	vascular endothelial growth factor D	血管内皮増殖因子-D
VEGFR3	vascular endothelial growth factor receptor 3	血管内皮細胞増殖因子受容体3
$\alpha$ -SMA	$\alpha$ -smooth muscle actin	$\alpha$ -平滑筋アクチン



# 第一部



# 米国胸部医学会 (ATS)/ 日本呼吸器学会 (JRS) 公式診療ガイドライン： リンパ脈管筋腫症の診断および管理

## ATS/JRS リンパ脈管筋腫症委員会委員

Francis X. McCormack, Nishant Gupta, Geraldine R. Finlay, Lisa R. Young, Angelo M. Taveira-DaSilva, Connie G. Glasgow, Wendy K. Steagall, Simon R. Johnson, Steven A. Sahn, Jay H. Ryu, Charlie Strange, Kuniaki Seyama, Eugene J. Sullivan, Robert M. Kotloff, Gregory P. Downey, Jeffrey T. Chapman, MeiLan K. Han, Jeanine M. D'Armiento, Yoshikazu Inoue, Elizabeth P. Henske, John J. Bissler, Thomas V. Colby, Brent W. Kinder, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Kevin K. Brown, Jean F. Cordier, Cristopher Meyer, Vincent Cottin, Jan L. Brozek, Karen Smith, Kevin C. Wilson, Joel Moss

- 米国胸部医学会 (ATS) および日本呼吸器学会 (JRS) による本公式診断および管理ガイドラインは、2016年にATS理事会(2016年5月)ならびにJRS理事会(2016年5月)により承認された。
- 本診断および管理ガイドラインは2016年5月に米国LAM Foundationにより承認された。

ORCID ID: 0000-0001-7168-9464 (F.X.M.)

連絡先および複写請求先: Francis X. McCormack, M.D., Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Cincinnati, 231 Albert Sabin Way, Cincinnati, OH 45267-0564.

Eメール: frank.mccormack@uc.edu

Am J Respir Crit Care Med Vol 194, Iss 6, pp 748–761, Sep 15, 2016

Copyright © 2016 by the American Thoracic Society

DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST

web: www.atsjournals.org

- 本稿はATSの承認を得て翻訳版を作成し、JRSの外部評価委員により査読を受けた。

Reprinted with permission of the American Thoracic Society.

Copyright © 2022 American Thoracic Society. All rights reserved.

Cite: Author(s)/Year/Title/Journal title/Volume/Pages.

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

The authors, editors, and The American Thoracic Society are not responsible for errors or omissions in translations

**背景:** リンパ脈管筋腫症 (LAM) は、主に女性に発症する稀な嚢胞性肺疾患である。本ガイドラインの目的は、LAMの診断と治療に関する推奨を提示することである。

**方法:** 設定したクリニカルクエスチョン (CQ)\* に関連するエビデンスを要約するためにシステマティックレビューを実施した。エビデンスは、学際的な委員会によって要約され、検証された。続いてエビデンスに基づく推奨が作成され、GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) 法を使用して評価された。

**結果:** 委員会による効果の推定値に対する確信度、治療の望ましい結果 (すなわち益) と望ましくない結果 (すなわち害と負担) のバランス、患者の価値観と好み、コスト、ならびに実現可能性を検討した上で、それぞれの介入に関して、介入を支持する、または支持しないとする推奨が作成された。これらの推奨には、シロリムス治療と血管内皮増殖因子 D (VEGF-D) 検査を支持する推奨、およびドキシサイクリンとホルモン療法を支持しないとする推奨などが含まれている。

**結論:** 本文書は、LAM患者の診断と治療に関するエビデンスに基づく推奨を提示するものである。今後、頻繁な再評価と更新が必要である。

\* 訳注: 原文では question と記載されている。

# 目 次

概 要 .....	13	CQ3：LAM患者はホルモン療法による治療を受けるべきか？ .....	19
緒 言 .....	14	背景 .....	19
方 法 .....	14	エビデンスの要約 .....	19
委員会構成 .....	14	利益 .....	20
利益相反の管理 .....	14	有害性 .....	20
ガイドライン委員会会議 .....	14	その他の考慮事項 .....	20
CQの作成およびアウトカム .....	15	推奨 3 .....	20
文献検索および研究の選択 .....	15	価値観と好み .....	20
エビデンスの統合 .....	15	研究機会 .....	20
推奨の作成 .....	15		
文書作成 .....	15	CQ4：胸部CTにおいてLAMに矛盾しない嚢胞性変化を示す女性のLAM診断を確定するためにVEGF-Dを使用する必要があるか？ .....	21
更新 .....	15	背景 .....	21
		エビデンスの要約 .....	21
CQ1：LAM患者はシロリムスによる治療を受けるべきか？ .....	16	利益 .....	22
背景 .....	16	有害性 .....	22
エビデンスの要約 .....	16	その他の考慮事項 .....	22
利益 .....	17	推奨 4 .....	22
有害性 .....	17	価値観と好み .....	22
その他の考慮事項 .....	17	研究機会 .....	22
推奨 1a .....	17		
推奨 1b .....	17	結 論 .....	22
価値観と好み .....	17	今後の方向性 .....	22
研究機会 .....	17		
CQ2：LAM患者はドキシサイクリンによる治療を受けるべきか？ .....	18		
背景 .....	18		
エビデンスの要約 .....	18		
利益 .....	19		
有害性 .....	19		
その他の考慮事項 .....	19		
推奨 2 .....	19		
価値観と好み .....	19		
研究機会 .....	19		

## 概要

本ガイドラインは、リンパ脈管筋腫症(LAM)における新たな進歩に関するエビデンスを統合し、そのエビデンスを使用して、LAM患者の診断と治療に関する推奨を作成するものである。本ガイドラインの目的は、臨床家が個々の患者の価値観と好みを考慮して推奨を適用し、目前の臨床状況に合わせて調整し決定出来るようにすることである。ガイドライン作成委員会の推奨(表1)は次のとおりである。

- 呼吸機能に異常がある、または低下しているLAM患者には、経過観察よりもシロリムスによる治療を推奨する(中等度の質のエビデンスに基づく強い推奨)。
- 臨床的に問題となる程度の乳び胸水を伴うLAM患者には、侵襲的管理の前にシロリムスによる治療を提案する(非常に低い質のエビデンスに基づく条件付き推奨)。
- ドキシサイクリンをLAMの治療に用いないことを提案する(質の低いエビデンスに基づく条件付き推奨)。

■ホルモン療法をLAMの治療に用いないことを提案する(非常に質の低いエビデンスに基づく条件付き推奨)。ホルモン療法には、プロゲステロン、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト、タモキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節薬および卵巣摘出術が含まれる。

■CT画像でLAMに特徴的な嚢胞性変化が見られるが、LAMを裏付ける臨床的所見または肺外の画像所見が確認されていない患者には、肺生検による診断に進む前に、LAMの診断を確定するためのVEGF-D検査を推奨する(中等度の質のエビデンスに基づく強い推奨)。VEGF-D検査の目的は、LAMの非侵襲的診断の確定である。LAMを裏付ける他の所見として、結節性硬化症、血管筋脂肪腫、乳び胸水または乳び腹水、およびリンパ脈管筋腫が挙げられる。

妊娠、空路を用いる旅行の安全性、胸膜に対する介入および気管支拡張薬の使用に関する問題など、LAMの管理に関するその他の問題は、次版のガイドライン策定まで据え置かれた。

表1. 本ガイドラインで提示される推奨の要約

内 容	推 奨	推奨の強さ	効果推定値に対する確信度
mTOR 阻害薬による治療	呼吸機能の異常または低下を伴う LAM 患者には、経過観察よりもシロリムスによる治療を推奨する。	強	中等度
	臨床的に問題となる乳び胸水を伴う LAM 患者には、侵襲的管理の前にシロリムスによる治療を提案する。	条件付き	非常に低い
ドキシサイクリンによる治療	ドキシサイクリンを LAM の治療に用いないことを提案する。	条件付き	低い
ホルモン療法による治療	ホルモン療法を LAM の治療に用いないことを提案する。(「ホルモン療法」には、プロゲステロン、GnRH アゴニスト、タモキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節薬、および卵巣摘出術が含まれる)	条件付き	非常に低い
診断検査としての VEGF-D 値	CT により、LAM に特徴的な嚢胞性病変が示されているが、LAM を裏付ける他の臨床的所見または肺外放射線学的所見が見られない患者には、肺生検による診断を検討する前に、LAM の診断を確定するための VEGF-D 検査を推奨する。(「LAM を裏付ける他の所見」には、結節性硬化症、血管筋脂肪腫、乳び胸水または腹水、およびリンパ脈管筋腫が含まれる。)	強	中等度

CT = コンピュータ断層撮影, GnRH = ゴナドトロピン放出ホルモン, LAM = リンパ脈管筋腫症, mTOR = mechanistic target of rapamycin, VEGF-D = 血管内皮増殖因子 D

## 緒言

リンパ脈管筋腫症(LAM)は、嚢胞性肺病変、乳び液の貯留、および血管筋脂肪腫やリンパ脈管筋腫などの腹部腫瘍を伴うまれな全身性腫瘍性疾患である<sup>[1,2]</sup>。LAMはほぼ成人女性に限定的に発症し、100万人あたり約5人が罹患するが<sup>[3]</sup>、成人男性<sup>[4-7]</sup>や小児においても発症は報告されている<sup>[8]</sup>。LAMには、孤発性LAMと結節性硬化症(tuberous sclerosis complex; TSC)に伴って発生するLAMがある。TSCは、痙攣発作、認知障害、および複数の臓器における腫瘍形成を伴う遺伝性腫瘍症候群である<sup>[9]</sup>。呼吸機能は、加齢による典型的低下の2~4倍またはそれ以上の速度で低下しうる<sup>[10-12]</sup>。症状の発症から10年以内にほとんどの患者が、日常活動での呼吸困難、再発性気胸および酸素吸入を要する低酸素血症を発症する<sup>[13]</sup>。

LAMは移植された肺で再発することが報告されており、この疾患の転移性メカニズムと一致しているが<sup>[14,15]</sup>、一方で移植肺機能不全を引き起こしたり、肺移植適応に不利となることなどは報告されていない。遺伝学的研究により、個々の患者の肺病変および肺外病変から採取された腫瘍細胞はクローン性を示すことが明らかにされている<sup>[16,17]</sup>。LAM患者の肺に浸潤する腫瘍性細胞は、平滑筋細胞の特徴と良性の組織学的外観を持ち<sup>[18]</sup>、起源は不明で、血液中およびリンパ液中を循環し<sup>[19,20]</sup>、*TSC1*または*TSC2*遺伝子の機能喪失型変異をもつ<sup>[17]</sup>。*TSC*遺伝子機能の喪失は、増殖、運動性および生存などの複数の細胞機能を調節するmechanistic target of rapamycin (mTOR)シグナル伝達経路を恒常的に活性化する<sup>[21]</sup>。LAM細胞はまた、リンパ管新生増殖因子である血管内皮増殖因子D(VEGF-D)を発現するが、これは、リンパ管へのアクセスと転移による広がりを促進する可能性がある<sup>[22,23]</sup>。LAM病変内の細胞のごく一部のみが*TSC*遺伝子の変異を含んでおり、間質細胞の強力な動員が疾患の病態に重要な役割を果たしていることを示唆している<sup>[24]</sup>。

本ガイドラインの目的は、欧州呼吸器学会のLAMガイドラインが発行されてから5年間に達成された進歩を反映したLAMの診断と治療に関する推奨を提示することである<sup>[25]</sup>。本ガイドラインは、標準治療を強要することを意図したものではなく、LAMの診断と治療における合理的な決定の基礎を提示するものである。臨床家、患者、保険会社、施設の審査委員会、その他の利害関係者、または裁判所は、決してこれらの推奨内容を命令として捉えるべきではない。いかなるガイドラインも推奨も、個々を取り巻く切実で特有な臨床背景をすべて勘案することはできない。したがって、臨床家の診療行為を評価する者は、本ガイドラインの推奨を機械的または全般的に適用しようとしてはならない。各推奨に付随する、基礎となる価値観と好みに関する記述および注釈は不可欠な部分であり、より正確な解釈を行うのに役立つ。本ガイドラインの推奨を引用または翻訳する場合は、これらを省略してはならない。

## 方法

### 委員会構成

本ガイドラインは、米国胸部医学会(ATS)と日本呼吸器学会(JRS)が共同で作成したものである。ガイドライン作成委員会はFrancis X. McCormackおよびJoel Mossが共同議長を務め、22名の呼吸器科医、2名の病理学者、1名の放射線科医、1名の腎臓病専門医、1名の分子生物学者を含むLAMに関する専門知識を有する臨床医および研究者から構成された。呼吸器科専門委員会は、LAMの専門家(n=14)、間質性肺疾患および希少肺疾患の専門家(n=3)、一般的な呼吸器科医(n=1)、肺移植専門医(n=3)、および胸膜疾患の専門家(n=1)から構成された。ガイドライン作成プロセスとGRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)法の適用に関する専門知識を持つ2名の方法論学者(Jan L. BrozekおよびKevin C. Wilson)も委員として参加した<sup>[26]</sup>。患者の見解はLAM Foundationによって患者コミュニティに配布されたアンケートを通じて取得した。

### 利益相反の管理

ガイドライン作成委員会の委員はATSの方針に従って、すべての利益相反を開示した。ATSの利益相反委員会および文書委員会は開示内容を検討し、利益相反がない委員、管理可能な利益相反がある委員、または不適格な利益相反がある委員に分類した。利益相反がない委員はガイドライン作成のすべてに参加が許可された。管理可能な利益相反のある委員は、エビデンスに関する議論参加は許可されたが、利益相反に関連する推奨の作成、執筆およびグレーディングには関与せず、不適格な利益相反がある委員はガイドライン作成への参加が認められなかった。最低1名の共同議長と委員の半数以上がすべての利益相反と完全に無縁である必要があった。方法論学者は推奨の作成には参加しなかった。

### ガイドライン委員会会議

2008年から2015年の間に、ATSの年次学術集会、LAM Foundationの会議およびAACP学術集会の際に対面会議が開催された。これらの会議において、ガイドライン作成委員会が本ガイドラインの取り扱う範囲(SCOPE)、CQおよびエビデンスについて討議した。複数の電話会議が開催され、頻繁な電子メールの交換を通し委員全員から意見を募集議論を行った。

共催団体(ATSおよびJRS)は、会議や電話会議および旅費に関する経済的支援を提供した。委員の会議参加のための移動に対する追加的支援が、非営利団体であるLAM FoundationおよびLAM Treatment Allianceによって提供された。ATS、JRSおよび諸団体が、CQの選択、エビデンスの統合、または推奨に影響を及ぼすことはなかった。



## CQの作成およびアウトカム

ガイドライン作成委員会は、(1)自然経過、修飾因子および予後、(2)命名法(nomenclature)と診断、(3)ライフスタイル、(4)治療、(5)管理、(6)将来的動向の6つのグループに分けられた。上位10～20のCQに対処することを目的としてCQが作成され、委員間で回覧され、臨床的妥当性が評価された。重要な患者アウトカムは、CQごとに事前に選択され、極めて重要、重要、または重要でないものとして分類された<sup>[27]</sup>。

## 文献検索および研究の選択

ATSの方法論学者(Jan L. Brozek)の協力で、検索法はMedical Subject Headings (MeSH)キーワードとテキストワード検索を使用した。検索は、ヒトを対象とした研究の英語論文または他言語で書かれ英語の要約を有する論文に限定した。米国国立衛生研究所(National Institute of Health: NIH)の図書館員(Karen Smith)が、2009年に最初の文献検索を行った。MEDLINE、EMBASE、Web of Science、およびScopusの4つのデータベースが検索された。

LAMに関する欧州呼吸器学会のガイドライン<sup>[25]</sup>が2010年に公開されたため、エビデンスの充実を待つためにプロジェクトは一時停止された。最終的に、8名の委員(Francis X. McCormack, Geraldine R. Finlay, Lisa R. Young, Nishant Gupta, Vincent Cottin, Simon R. Johnson, Kevin C. WilsonおよびJoel Moss)の小規模グループで再開され、SCOPEが4つのCQに絞り込まれ、それらのCQに関する文献検索がアップデートされた。既に委員会で策定済みであった、不一致の管理と裁定に関する方針は、変更されることなく、8名の委員からなる執筆陣に適用された。執筆陣は、すべてのCQと推奨を本稿の初回投稿前と初回査読完了後、委員会メンバー全員に回覧し修正と提案を反映させた。

文献検索は2014年7月と2015年7月に更新され、2015年5月以前に公開された文献が選択された。委員会メンバーには、検索で同定されなかった文献追加の依頼がなされ、検索結果は、文献管理ソフトウェアデータベース(EndNote)に登録され、選定された委員に配布された。

委員会です事前に規定された基準に基づき2段階のプロセスを用いて、関連する研究を選択した。第一段階では、表題と抄録のみに基づいて研究を除外または選択した。第二段階では、全文の評価に基づいて研究を除外または選択した。評価者は独立してすべての研究選択を検証した。意見の不一致は、議論と合意によって解決された。

## エビデンスの統合

1名の方法論学者(Kevin C. Wilson)と共同で、各CQに対する一連のエビデンス総体を要約した。粗データの抽出とそれに続くメタアナリシスによるプール分析により、単一の効果の推定値を導き出すことが計画された。しかし、前述の方法で選択された研究は、結果の提示が研究によってさまざまであり、時に不完全であったためプーリングに

適していなかった。そこで戦略を変更し、定量的エビデンスの統合ではなく、定性的エビデンスの統合を試みた。

エビデンス総体の質は、GRADE法を使用して評価された<sup>[28]</sup>。エビデンスの質は推定された効果(効果推定値)に対する確信度を示すものである。研究デザイン、バイアスのリスク、精度、一貫性、エビデンスの直接性、出版バイアスのリスク、量反応関係の存在、効果の大きさ、効果減弱交絡因子の評価といった基準を、システムティックに検討することに基づいて行われた。これらの基準に基づいて、エビデンスの質は、高(high)、中(moderate)、低(low)、または非常に低い(very low)に分類された。

すべての委員は、エビデンスの要約とエビデンスの質の評価をレビューしフィードバックがなされ、適切な改訂が行われた。意見の不一致は、議論と合意によって解決された。

## 推奨の作成

ガイドライン作成委員会は、エビデンスの統合に基づいて推奨を作成した。推奨は、代替オプションと比較した望ましい結果(すなわち益)と望ましくない結果(すなわち害、負担、およびコスト)のバランス、エビデンスの質、患者の価値観と好み、および資源利用に基づいて決定した。推奨は、議論と合意によって作成された。いずれの推奨も投票を必要としなかった。推奨の強さは、GRADE法を用いて表現され、最終的な推奨は執筆陣によって草案が作成され、委員会によってレビューおよび承認された。

推奨は、GRADE法に従って「強い」または「条件付き推奨」として評価された。「推奨する」という言葉は推奨が強いことを示し、「提案する」という言葉は推奨が条件付きであることを示す。表2に、患者、臨床家、および医療政策決定者にとっての「強い」推奨および「条件付き」推奨の解釈を示す。

## 文書作成

ワーキンググループ(Francis X. McCormack, Geraldine R. Finlay, Lisa R. Young, Nishant Gupta, Vincent Cottin, Simon R. Johnson, Kevin C. WilsonおよびJoel Moss)は、最終的なガイドライン草案を作成した。その後、ガイドライン作成委員会全体によってレビューされ、フィードバックが反映され最終稿とされた。

## 更新

ガイドラインの有用性を維持するには、新しい知見が蓄積された段階で定期的に更新する必要がある。本ガイドラインが扱ったCQは限られており、定期的な追加と改訂を必要とするものである。本ガイドラインでは扱われなかったが、今後の改訂版では扱われるべき臨床的に重要なCQが数多く存在する。ガイドライン作成委員会は、今後5年以内に本ガイドラインの更新を望むものである。

表2. 利害関係者に対する「強い推奨」「条件付き推奨」の意味

利害関係者	強い推奨	弱い推奨(条件付き推奨)
患者	その状況において、ほとんどの患者はこの推奨された行動方針を望むだろう。希望しない患者は少数にすぎない。	その状況において、多数の患者はこの提案された行動方針を望むだろう。しかし、そうでない患者も少なくない。
臨床家	臨床家は、原則としてこの推奨された行動方針を受け入れるべきである。 診療ガイドラインに基づく推奨の活用度合いは医療の質指標として、あるいは診療ガイドラインの有効性の指標として用いられることがある。個々の臨床家が彼らの価値観や希望に合わせるのを援助するための公式の意思決定の方法は、不要である。	異なった患者に対しては、異なった選択肢が必要であることを認識する。そして、臨床家はそれぞれの患者が自分の価値観や希望に合った診療を決定できるように援助しなければならない。個々の臨床家が彼らの価値観や希望に合わせた意思決定をするのを援助するための公式の意思決定の方法は有効かも知れない。
政策決定者	ほとんどの状況において政策に適用可能である。	政策立案に用いる場合には、多くの利害関係者の参加と相当な議論を要する。

## CQ1: LAM患者はシロリムスによる治療を受けるべきか？

### 背景

孤発性LAMおよびTSCに伴うLAMはいずれもTSC遺伝子の1つに起こる不活性化突然変異によって引き起こされる。TSC遺伝子の機能喪失型変異は、tuberin-hamartinタンパク質複合体機能の喪失を引き起こし、mTOR経路の恒常的活性化(constitutive activation)をもたらす。活性化されたmTORは、引き続いて増殖(growth)、運動性(motility)および生存(survival)などの複数の細胞プロセスに変動(perturbation)を引き起こす<sup>[29]</sup>。シロリムスは、FKBP12と複合体を形成してmTORを精巧に標的とする小分子であり、mTORに結合して下流のキナーゼの活性化を遮断する。その結果、TSC機能欠陥を呈する細胞のホメオスタシスを回復させる<sup>[21]</sup>。シロリムスはTSC動物モデルにおいて腫瘍縮小効果を示す<sup>[30,31]</sup>。

### エビデンスの要約

我々が行ったシステマティックレビューにより、LAM患者の血管筋脂肪腫のサイズ、呼吸機能、生活の質(QOL)、身体機能(functional performance)に対するシロリムスの効果および有害事象を評価した2件の非対照試験<sup>[32,33]</sup>および1件のランダム化比較試験<sup>[34]</sup>を選定した。

第一の臨床試験は非盲検非対照試験で、TSCまたはLAM患者25名を対象として、12ヵ月間シロリムスの用量漸増試験を行い、その後1年間経過観察を行った<sup>[33]</sup>。血管筋脂肪腫(AML)の体積は、ベースラインでの最小二乗平均71.6ml(95%信頼区間[CI] 24.9~118.2ml)からシロリムス治療12ヵ月後に36.5ml(95%CI -10.2~83.2ml)まで減少した。これは53.2%(95%CI 46.3~60.2%)と、統計的に有意な体積減少であった。LAM患者11名の呼吸機能も評価

し、FVCの改善(最小二乗平均390mlの増加, 95%CI 180~600ml)およびFEV<sub>1</sub>の改善傾向(最小二乗平均120mlの増加, 95%CI -10~240ml)を示した。残気量の減少も見られた(最小二乗平均440mlの減少, 95%CI -90~-790ml)が、全肺気量、肺拡散能、または6分間歩行距離に変化は見られなかった。この臨床試験中に10件の重篤な有害事象が発生し、そのうち6件はシロリムスに関連している可能性が高い(probably or possibly)と考えられた(下痢、感染症、口内炎およびAMLからの出血)。2年間のシロリムス治療を受けたLAM患者6名とTSC患者7名を対象とした同様の非盲検非対照試験の予備検討結果も公開されている<sup>[32]</sup>。1年間の治療後の中間評価では、すべての患者でAMLのサイズが縮小していることが明らかになった(最長径の合計の平均縮小率は26.1%)。しかし、1年後の呼吸機能データが得られた4名のLAM患者において、呼吸機能の変化は認められず、すべての患者に口腔内潰瘍、高脂血症および末梢性浮腫などの有害事象が認められた。前臨床データとこれらの臨床試験結果より、交絡因子を最小限に抑えたシロリムスの利点・リスクの評価を実施することが必要とされたため、LAMに関するランダム化比較試験が実施された。

MILES(Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus)試験は、二重盲検ランダム化並行群間試験であり、中等度の呼吸機能障害(FEV<sub>1</sub>が予測値の70%未満と定義)を有するLAM患者89名において12ヵ月間のシロリムスまたはプラセボ投与後、12ヵ月間の経過観察を実施した<sup>[34]</sup>。シロリムス治療は、プラセボと比較して呼吸機能低下を抑制した(それぞれ1±2 vs. -12±2 ml/月; P<0.001)。シロリムス投与群はFVCが改善したが、プラセボ投与群はFVCが継続的に悪化した(それぞれ8±3 vs. -11±3 ml/月; P<0.001)。EuroQOLスケールで測定されたQOLは、

シロリムス群で改善し、プラセボ群で低下した(それぞれ、 $0.39 \pm 0.19$  vs.  $-0.21 \pm 0.20$  単位/月;  $P=0.03$ )。また、FPI(Functional Performance Inventory)を用いた評価で日常機能の改善傾向が見られた(それぞれ  $0.005 \pm 0.004$  vs.  $-0.009 \pm 0.004$  単位/月;  $P=0.03$ )。薬剤投与中止後翌年において、シロリムス投与群で呼吸機能の低下が再び認められ、プラセボ投与群の低下と同様であった。シロリムスによる副作用は高頻度に見られたが、重篤な有害事象は両群で同等だった。最も多かった有害事象は、粘膜炎、下痢、悪心、高コレステロール血症、ざ瘡様皮疹、および下肢の腫脹であった。

進行性の肺嚢胞性病変に加えて、LAM患者は、LAM細胞の移動により、リンパ管、リンパ節、または胸管浸潤により続発性の乳び性合併症を発症する<sup>[35]</sup>。LAMの最も一般的なリンパ系の症状には、リンパ脈管筋腫の形成と乳び胸水や乳び腹水の貯留などが挙げられる<sup>[35,36]</sup>。

我々のシステマティックレビューでは、胸水管理におけるシロリムスの効果に注目した非盲検非対照試験1件<sup>[37]</sup>と症例報告6件<sup>[38-43]</sup>が選定された。非盲検非対照試験では乳び胸水やその他リンパ系症状を有するLAM患者が登録され<sup>[37]</sup>、乳び液の貯留(胸水または腹水)のある患者12名にシロリムス治療が実施され、すべての患者で乳び液が完全またはほぼ完全に消失した。シロリムス治療による副作用は多く見られたが、コントロール可能で薬剤の中止には至らなかった<sup>[37]</sup>。その他ケースシリーズも胸水管理におけるシロリムスの有効性を裏付けている<sup>[38-43]</sup>。

## 利益

シロリムス治療は、LAM患者の呼吸機能(FEV<sub>1</sub>およびFVC)、身体機能(functional performance)、およびQOLを改善した。また、血管筋脂肪腫およびリンパ脈管筋腫の体積と乳び液の貯留量を減少させた。

## 有害性

一般的に、シロリムスは忍容性が高く、副作用は軽度であった。最も高頻度の有害事象は、粘膜炎、下痢、悪心、高コレステロール血症、ざ瘡様皮疹および下肢の腫脹であった。mTOR阻害薬の投与に伴うその他の副作用として、卵巣嚢胞形成、月経困難症、蛋白尿、肝機能検査値の上昇、薬剤性肺障害および免疫抑制による感染症のリスクなどが挙げられる。

## その他の考慮事項

呼吸機能障害のあるLAM患者へのシロリムスの効果に関して、ガイドライン委員会の判断は主に単一のランダム化比較試験(MILES試験)から得た情報に基づいてなされた。この試験は登録患者数が少なく推定される効果が不確かであることから、エビデンスの質は中等度と考えられた。また、乳び液貯留のあるLAM患者におけるシロリムスの効果に関して、ガイドライン委員会の判断は小規模な非対照試験1

件と複数の症例報告から得た情報に基づいてなされており、エビデンスの質は非常に低いものとされた。

## 推奨1a

呼吸機能が異常/低下しているLAM患者には、経過観察よりもシロリムスによる治療を推奨する(中等度の質のエビデンスに基づく強い推奨)。

**備考:**呼吸機能異常は、一秒量(FEV<sub>1</sub>)が予測値の70%未満と定義した。シロリムス療法の目標は、呼吸機能を安定化させ、身体機能を改善し、全体的な生活の質を改善することである。

## 推奨1b

症候性乳び液貯留を伴うLAM患者には、侵襲的治療管理の前にシロリムスによる治療を提案する(非常に質の低いエビデンスに基づく条件付き推奨)。

**備考:**乳び液の貯留には、胸水および乳び腹水が含まれる。侵襲的治療管理とは、経皮的持続ドレナージやドレーン留置などの処置介入を指す。重要な留意すべき点は、乳び液貯留に対するmTOR阻害薬の効果発現までには数ヵ月かかる場合があり、また治療の中止後に再発する可能性もあることである。

## 価値観と好み

これらの推奨は、治療の潜在的利点を重視し、関連する有害事象と費用をより低く評価して作成された。

## 研究機会

用量、患者選択、薬剤選択、治療開始のタイミングおよび治療期間について、実地臨床(practice)を変えうる研究の余地がある。用量に関しては、MILES試験中にシロリムスの投与量を調整し血中トラフ値を5~15ng/mlに維持していた。最近の後ろ向き研究からのデータでは、低用量のシロリムス(血中トラフ値<5ng/ml)による治療も呼吸機能低下の抑制に有効である可能性があることが示唆された<sup>[42]</sup>。投与量を減らすことは、薬剤関連有害事象を減らす可能性があり、シロリムスによる長期治療の安全性を高める可能性がある。

患者選択に関しては、呼吸機能異常はFEV<sub>1</sub>低下と定義されており、FEV<sub>1</sub>を基準として推奨が作成されている。しかし一部のLAM患者においては肺活量が正常、またはほぼ正常、であっても残気量の増加(予測値の120%超)、肺拡散能の低下(予測値の80%未満)、運動誘発性低酸素血症(90%未満)、または安静時低酸素血症(PaO<sub>2</sub><70 mmHg)が見られる。実地臨床において、特に症状を有する患者においてはこれらの呼吸機能異常がLAMによる重大な疾病負荷を表すものと解釈し、治療の有益性がリスクを上回るような症例において、個々の患者の状況に応じてシロリムス治療を勧めるという意見をもつ委員もいた。この治療方針の安全性と有効性を確立するには、前



向き試験が必要である。

呼吸機能が正常な患者の治療法を選択する際には、多くのガイドライン作成委員はFEV<sub>1</sub>の低下速度や患者の閉経などの要素を考慮するとした。何名かの委員は、肺活量が正常で、FEV<sub>1</sub>の年間低下量が90ml/年以上であると考えられたLAM患者にシロリムス療法を実施した。この任意な基準を支持する有益なデータはないが、通常のFEV<sub>1</sub>低下率(約30ml/年)の少なくとも3倍ということが理論的根拠であった。TSC-LAMに関しても、孤発性LAMとTSC-LAMとでベースラインの重症度をマッチさせて比較した場合の呼吸機能の低下速度は類似しているため<sup>[44,45]</sup>、同様の考え方ができる。呼吸機能低下速度が通常遅くなる閉経後患者<sup>[37,46,47]</sup>においても同様と考えられる。FEV<sub>1</sub>の測定には個々のばらつきがあることを考慮し、少なくとも6ヵ月間で3回以上の測定、できれば12~18ヵ月で3回以上の測定を行った結果に基づいて判断することが重要であると委員たちは強調している。

薬剤選択に関して、エベロリムスは1件の小規模な非盲検非対照試験において呼吸機能低下を抑制することが報告されている<sup>[48]</sup>。エベロリムスの益と害をより明らかにするために、さらなる研究が必要である。しかし、ガイドライン作成委員の何名かは、エベロリムスを代替の選択肢としている。病態生理に重要なシグナル伝達経路を標的とする他の薬剤とシロリムス、もしくはエベロリムスとの併用療法も検討する必要がある。

治療開始のタイミングに関して、持続的効果発現のため継続治療の必要性和、LAM患者におけるシロリムスの長期安全性がまだ十分に検討されていないことを考慮すると、治療開始が早かった患者と、無治療経過観察後に治療を開始された患者との転帰の違いを深く解明することは極めて重要である。これらの知識のギャップを埋めるには、前向き試験が必要である。

最後に、最適な治療期間に関しては、MILES試験が発表されてから間もなく5年が経過するが、LAMにおけるシロリムスの長期治療のリスクと利点に関するデータは依然として不完全である。LAMにおけるmTOR阻害薬療法は抑制的治療であるため、持続的効果には継続的治療が必要である。しかし、呼吸機能低下率は閉経後に減少することが知られており、実地診療では、ガイドライン作成委員の多くがこの知識を治療期間に関する意思決定に取り入れている。これまでに報告されたシロリムスで治療されたLAM患者に関する追跡調査結果から、最長で3.5年にわたる持続的な安全性と有効性が示されている<sup>[49]</sup>。現在、LAMにおけるシロリムスの長期安全性と有効性に関する研究が着手され、mTOR阻害薬による治療中または治療検討中のLAM患者の登録が開始されている(clinicaltrials.gov, NCT02432560)。

## CQ2 : LAM患者はドキシサイクリンによる治療を受け るべきか？

### 背景

マトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)などのタンパク質分解酵素による細胞外マトリックスの分解は、LAM患者の嚢胞形成に関与する可能性がある<sup>[50]</sup>。LAM患者では、血清中や嚢胞領域に隣接する肺組織でMMP-2およびMMP-9が過剰発現している。ドキシサイクリンはテトラサイクリン抗生物質でありMMP-2およびMMP-9を含むいくつかのMMPの産生および活性を阻害する<sup>[53]</sup>。

### エビデンスの要約

我々は、システマティックレビューにおいて、LAM患者におけるドキシサイクリンの効果を評価した1件の症例報告<sup>[54]</sup>、2件の非対照試験<sup>[55,56]</sup>、および1件のランダム化比較試験<sup>[57]</sup>を選定した。この症例報告は、ドキシサイクリン療法による治療効果の可能性を示唆した最初の報告である<sup>[54]</sup>。この研究は重度の呼吸機能障害を有するLAM患者を対象としており、ドキシサイクリンによる治療は、肺拡散能、身体機能、および呼吸機能の改善をもたらした(FEV<sub>1</sub>は0.48 L[予測値の21%]から0.91 L[予測値の35%]に増加、労作時最大SpO<sub>2</sub>低下度は約14%から4%に減少)。この改善により、同患者は肺移植リストから除外されたと報告されている。この検討結果から、LAM患者におけるドキシサイクリンの適応外使用の増加につながった<sup>[58]</sup>。

この科学的根拠とドキシサイクリンの有効性を示唆する症例報告を根拠として、LAM患者を対象としたドキシサイクリン療法の非盲検非対照試験が2つ実施された。そのうち1つの臨床試験では、41名のLAM患者に合計6ヵ月間、ドキシサイクリンが用量漸増法で投与され、血清および尿中MMPの連続測定が行われた。ドキシサイクリン治療は、血清および尿中MMPの低下をもたらし、ほとんどの患者で忍容性に問題はなかった<sup>[55]</sup>。悪心、下痢、および上腹部痛が最も多い副作用であったが、ほとんどは自然軽快し、副作用のために治療を中止した患者は1名のみであった。この研究では、副作用以外の臨床アウトカムは評価されなかった。もう1件の試験では、31名の患者が12ヵ月間のドキシサイクリンによる治療を受けた<sup>[56]</sup>。MMPレベルは、治療によってすべての患者で減少したが、平均FEV<sub>1</sub>は70ml/年の割合で減少した。患者は、ドキシサイクリン有効群(n=13)と非有効群(n=18)の2群に分類され、有効群は、ベースラインFEV<sub>1</sub>が高く(予測値の84%)、FEV<sub>1</sub>は中央値で1年間に70ml増加した。非有効群は、ベースラインFEV<sub>1</sub>が低く(予測値の75%)、FEV<sub>1</sub>は中央値で140ml減少した。軽症患者においてドキシサイクリンの有効性がより大きい、あるいは有効群および非有効群の疾患重症度のばらつきが呼吸機能低下速度の差を生じたため、効果の差を生んだ可能性がある。フォローアップ解析は後者を裏付けるものであり、「ドキシサイク

リン有効群」のほとんどが非有効群と同様に一定の割合で呼吸機能低下が持続した<sup>[59]</sup>。

非対照試験に続いて、中等度の呼吸機能障害(平均FEV<sub>1</sub>が予測値の58%)を有する女性LAM患者23名を対象としたドキシサイクリンの単一施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施された<sup>[57]</sup>。24ヵ月間にわたり、12名の患者がドキシサイクリン、11名の患者がプラセボを投与された。この試験では、FEV<sub>1</sub>低下率(それぞれ-33.5 vs. -39.6ml/年、95%CI -67～79ml/年)、シャトルウォーキングテストの歩行距離(それぞれ4m vs. -1m、95%CI -207～197m)、肺拡散能(それぞれ、0.04 vs. 0.08 mmol/分/kPa、95%CI 20.47～0.69mmol/分/kPa)、そしてQOLにおいて、ドキシサイクリン群とプラセボ群の間に差は検出されなかった。ドキシサイクリン群で、より多くの有害事象が報告されたが、消化不良と光線過敏症のみが薬剤起因性と判断された。

## 利益

呼吸機能障害のあるLAM患者に対するドキシサイクリン療法による有益な効果は確認されなかった。

## 有害性

ドキシサイクリンによる可能性のある副作用として、消化不良および光線過敏症が挙げられる。吐き気や下痢の可能性もある。

## その他の考慮事項

呼吸機能障害を伴うLAM患者におけるドキシサイクリンの効果に関して、ガイドライン作成委員会の判断は、主に単一のランダム化比較試験から得た情報に基づいてなされた。この試験は患者数が少なく、十分な検出力に必要な登録目標を達成できなかったため推定効果値は不確かであり、エビデンスの質は低い、と判断された。

## 推奨 2

ドキシサイクリンをLAMの治療に用いないことを提案する(質の低いエビデンスに基づく条件付き推奨)。

## 価値観と好み

この推奨は、転帰の改善が証明されていない治療法に関連するリスクとコストを回避することを重視して作成された。

## 研究機会

LAM患者において、ドキシサイクリンをmTOR阻害薬(シロリムスなど)またはホルモン療法(プロゲステロン、ゴナドトロピン放出ホルモン[GnRH]アゴニスト、タモキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節薬[SERMs]、および卵巣摘出術)などの他の治療法と組み合わせて使用した場合の臨床転帰に対する効果はこれまでに評価されていない。

## CQ3：LAM患者はホルモン療法による治療を受けるべきか？

### 背景

ホルモンはLAMの病態において一定の役割を果たすと長い間信じられてきた。この概念の背景となるエビデンスは、症候性LAMはほとんど女性にのみ発生すること<sup>[29]</sup>、および月経周期に関連する周期的パターン<sup>[60]</sup>、妊娠中<sup>[61,62]</sup>、およびエストロゲン含有薬物への曝露後<sup>[63,64]</sup>に疾患が悪化する報告などから生じている。LAM細胞はエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の両方を発現することが知られている<sup>[65]</sup>。また、閉経後の女性LAM患者の疾患経過は比較的安定している<sup>[11]</sup>。これらの経験に基づいて、さまざまな薬剤、特にプロゲステロンによるホルモン療法が、LAM患者の適応外治療に何十年も使用されてきた。

### エビデンスの要約

我々は、文献検索によって、ホルモン療法によるLAM治療に関連する30件の症例報告と症例集積研究を含むシステマティックレビュー<sup>[66]</sup>を選定した。この既存のシステマティックレビューに含まれる研究と我々自身のシステマティックレビューによって検出された研究を組み合わせた結果、ガイドライン委員会にとって利用可能な37件の関連研究を選定した。これらの研究には、卵巣摘出術を評価した8件の症例報告と症例集積研究<sup>[67-74]</sup>、抗エストロゲン療法を評価した4件の症例報告と症例集積研究<sup>[75-78]</sup>、アンドロゲン療法を評価した1件の症例報告<sup>[79]</sup>、プロゲステロン療法を評価した6件の症例報告と症例集積研究<sup>[80-85]</sup>、プロゲステロン療法を評価した2件の比較観察研究<sup>[11,12]</sup>、GnRHアゴニストを評価した2件の症例集積研究<sup>[86,87]</sup>および複数の治療法、または治療法のさまざまな組み合わせを評価した14件の症例報告および症例集積研究<sup>[88-100]</sup>が含まれていた。

出版バイアスの可能性が高いため、エビデンスの統合に際して症例報告は含まれなかった(良好な転帰が得られた患者が症例報告として報告される可能性が高いため)。その代わりにガイドライン作成委員会の判断に必要な情報として、比較観察研究および症例集積研究を活用した。これまでの報告ではホルモン療法の有効性は、同一報告中、また複数の報告間で一貫性がなかった。

**卵巣摘出術：**画像所見で異常を認め、進行性呼吸困難および呼吸機能異常のある3名のLAM患者を対象とした卵巣摘出術について検討した1件の小規模症例集積研究の報告があった<sup>[68]</sup>。3名の患者全員が卵巣摘出術を受け、1名の患者は手術後に劇的に改善し(FVCは予測値の58%から88%に改善)、1名の患者は中等度の改善があり(FVCは予測値の49%から68%に改善)、1名は安定を維持した(FVCは予測値の79%を維持)。

**選択的エストロゲン作用調節薬(SERMs)：**肺と腹部の両方の症状を呈する3名のLAM患者を対象としたタモキシフェ

ンの効果を主検討目的とした小規模症例集積研究1件の報告があった<sup>[76]</sup>。患者のうち2名は、4ヵ月のタモキシフェン療法にもかかわらず進行性肺疾患で死亡した。3例目の患者はタモキシフェンを開始する前に安定し、タモキシフェン投与開始後5.5年間は安定を維持した。閉経後のLAM患者を対象に、アロマトーゼ阻害薬であるレトロゾールとプラセボを比較したランダム化比較試験が完了したが、結果はまだ発表されていない(NCT01353209)。

**プロゲステロン：**LAM患者275名を対象とした後ろ向きコホート研究では、肺拡散能の低下率は、プロゲステロン非投与群よりも投与群の方が高かった(プロゲステロン筋注群で予測値の2.8%、経口プロゲステロン群で予測値の3.6%、プロゲステロン非投与群で予測値の1.6%)。しかしながら、FEV<sub>1</sub>の年間低下率に差は見られなかった(プロゲステロン筋注群で予測値の1.9%、経口プロゲステロン群で予測値の2%、プロゲステロン非投与群で予測値の0.5%<sup>[12]</sup>)。これらの研究結果は、英国人LAM患者43名を対象とした別の後ろ向きコホート研究(プロゲステロン投与患者と非投与患者を比較)の結果と一致していなかった<sup>[11]</sup>。英国の研究では、プロゲステロンの使用により閉経前の患者ではFEV<sub>1</sub>低下率の有意な抑制(平均差が104ml/年、95%CI 7~201ml/年)、および閉経前の患者では肺拡散能の低下率の大幅な抑制(平均差が1.96ml/分/mmHg/年、95%CI 0.54~3.38ml/分/mmHg/年)を示した。また、すべての患者でFEV<sub>1</sub>の低下率が抑制される傾向があった(平均差123ml/年、95%CI -23~+269ml/年)。

**GnRH アゴニスト：**GnRH アゴニストであるゴセレリンによる治療を受けた9名のLAM患者を対象とした症例集積研究では、治療により、FEV<sub>1</sub>が80ml、FVCが130ml増加したことが示された<sup>[87]</sup>。対照的に、別の症例集積研究では、11名のLAM患者を対象としてGnRH アゴニストのトリプトレリンの効果を評価したが、肺活量、肺容量、肺拡散能および運動能力のすべてに変化は見られず、酸素化能は3年間にわたって悪化した。したがって、この研究からはGnRH アゴニストの有益性のエビデンスは得られなかった<sup>[86]</sup>。さらに、GnRH アゴニストの治療により骨塩密度の低下を認めた。

**併用療法：**いくつかの症例集積研究において、複数の治療法や、他療法との併用療法が評価されている<sup>[10,88,92]</sup>。1件の症例集積研究では、卵巣摘出術を受けた16名のLAM患者、タモキシフェンによる治療を受けた9名の患者、およびプロゲステロンによる治療を受けた19名の患者の転帰が報告された<sup>[88]</sup>。卵巣摘出術を受けた患者のうち改善した者はおらず、4例(25%)は安定を維持し、11例(69%)は悪化し、1例は追跡不能であった。タモキシフェンによる治療を受けた患者のうち改善した者はおらず、3例(33%)は安定を維持し、6例(67%)は悪化した。最後に、メドロキシプロゲステロンによる治療を受けた患者のうち2例(11%)が改善し、6例(32%)が安定を維持し、11例(58%)が悪化した。別の症例集積研究では、69名のLAM患者を

評価し、そのうち57名(82.6%)がプロゲステロン、タモキシフェン、卵巣摘出術、またはGnRH アゴニストの単独または併用療法による治療を受けた。ホルモン療法で呼吸機能が改善したのは4例(7%)だけであった<sup>[10]</sup>。

## 利益

ホルモン療法を受けたLAM患者において、一貫した有益な結果は示されなかった。

## 有害性

治療に伴う骨密度低下の報告が1件あった以外に、ほとんどの研究で副作用は報告されなかった。しかし、ホルモン療法の副作用はよく知られており、LAM患者でホルモン療法の副作用がLAM以外の患者より少ないと推定できる根拠はない。

## その他の考慮事項

LAM患者におけるプロゲステロンの効果に関するガイドライン作成委員会の判断は、一貫性のない結果を提供した2件の観察研究から得た情報に基づいてなされた。その他のすべてのホルモン療法に関する委員会の判断は、小規模症例集積研究および症例報告から得た情報に基づいてなされた。これは非常に質の低いエビデンスからなり、ホルモン療法の効果を推定するにあたり確信の得られるものではなかった。

## 推奨3

ホルモン療法をLAMの治療に用いないことを提案する(非常に質の低いエビデンスに基づく条件付き推奨)。

**備考：**ここでいうホルモン療法には、プロゲステロン、GnRH アゴニスト、タモキシフェンなどのSERMs、および卵巣摘出術が含まれる。肺症状以外の理由で既にホルモン療法を使用している患者の場合、ガイドライン作成委員会は、SERMsなどのエストロゲン作用を備えた療法を中止することを提唱する。ただしこの委員会勧告は、呼吸器疾患以外の適応症のために使用されているGnRH アゴニストまたはプロゲステロン、または乳がんや卵巣がんなどの性ステロイド反応性腫瘍の患者において安全と想定される低用量の薬剤溶出性腔内または子宮内避妊器具(IUD)等の使用を必ずしも妨げるものではない。

## 価値観と好み

この推奨は、ホルモン療法による有害事象とコストを重視して作成した。散発的で非常に低い質のエビデンスに基づくものであることを理由として、有効性を示す結果については重視されなかった。

## 研究機会

現在のところ、LAM患者におけるホルモン療法の有益な役割を示唆するエビデンスは存在しないが、月経周期



によってさまざまな疾患症状(呼吸困難や気胸など)を伴う閉経前の女性など、LAM患者の一部はホルモン療法の恩恵を受ける可能性がある。さらにプロゲステンは、LAM患者の避妊薬として利用される可能性がある。LAMの経過に対するホルモン操作の影響をより適切に評価するには、単独またはmTOR阻害薬と組み合わせたホルモン剤に関するランダム化比較試験が必要である。

#### CQ4：胸部CTにおいてLAMに矛盾しない嚢胞性変化を示す女性のLAM診断を確定するためにVEGF-Dを使用する必要があるか？

##### 背景

LAMの診断は、可能な限り侵襲性の低い手段を用いて行う必要がある。胸部の高分解能CT(HRCT)に基づくLAM診断の精度は、LAMの専門家においては高いが<sup>[101]</sup>、HRCTのみに基づいて診断を行うことは、多くの場合臨床診断には推奨できない。HRCT画像上の嚢胞性変化がLAMに典型的(びまん性、薄壁、円形など)であり、TSC、腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫、または乳び胸水や乳び腹水<sup>[25]</sup>などの臨床的特徴のいずれかを伴う場合、信頼性の高いLAMの臨床診断を得ることができる。これらの診断基準のいずれも満たされない場合、または絶対的な診断の確実性が求められる場合、最も一般的には、胸腔鏡または経気管支生検による肺生検検査によって、LAMの病理学的診断を得ることができる<sup>[102,103]</sup>。あまり一般的ではないが、開胸術、腹部または骨盤病変の組織による組織病理学検査、または乳び液またはリンパ節からの吸引生検によって細胞診を行うことも可能である<sup>[104]</sup>。血清VEGF-Dは、侵襲的手技を行わずLAMの診断ができる診断バイオマーカーとして提案されており、嚢胞性肺疾患患者において高値(>800pg/ml)を示す場合、70%程度の症例でLAMと診断できる。

##### エビデンスの要約

我々は、システマティックレビューにおいて、LAMの非侵襲的診断法として血清VEGF-Dの可能性を評価した7件の研究を選定した<sup>[105-111]</sup>。血清VEGF-Dレベルは、LAMを有する女性の大多数で上昇したが、肺ランゲルハンス細胞組織球症、肺気腫、濾胞性細気管支炎、リンパ球性間質性肺炎、およびバート・ホッグ・デュベ(Birt-Hogg-Dubé)症候群などの他の嚢胞性肺疾患の女性患者では正常だった。LAMによる嚢胞性肺疾患と他の嚢胞性肺疾患を区別するための最適な閾値は報告によって異なり、332pg/ml<sup>[111]</sup>から850pg/ml<sup>[110]</sup>と幅はあるが多くの研究で600~800pg/mlであると推定されている。

ガイドライン作成委員会は、診断的検査として血清VEGF-Dを推奨する基準として、エビデンスの統合により感度70%以上、特異度90%でLAMを予測すると示された場合、と事前に設定した。この理論的根拠は、LAMと誤

診することによる不適切なLAM治療がもたらす悪影響とコストの問題だけでなく、疾患を適切に治療する機会を逃すことにもつながることから、偽陽性の結果を最小限に抑える(高い特異度を得る)ことにあった。ガイドライン作成委員会は、偽陽性を最小限にすることで偽陰性が増加(感度の低下)する可能性を認識していたが、偽陰性の結果次に想定されることは、VEGF-D検査を行わない場合に通常の診断検査を検討することであり、すなわち肺生検となることから、偽陰性の増加は許容できると見なされた。

3つの診断精度に関する研究で血清VEGF-D値測定の診断特性が報告されており<sup>[105,106,108]</sup>、1つは原因不明の嚢胞性肺疾患を有する48名の患者において、血清VEGF-D値について600pg/mlの診断閾値を用いて感度と特異度がそれぞれ84%および98%でLAM患者を同定したと報告された<sup>[106]</sup>。また診断閾値を800pg/mlに上げると、感度と特異度はそれぞれ73%と100%となった。2つ目は病因が不明な嚢胞性肺疾患の患者75名が登録された同様の研究で、診断閾値として468pg/mlを使用した血清VEGF-Dの感度と特異度がそれぞれ87%と90%でLAMを同定したと報告された<sup>[108]</sup>。最後に、LAM患者38名、健康な対照被験者29名、その他の嚢胞性肺疾患患者27名を対象とした研究では、血清VEGF-D値の診断閾値として574pg/mlを用い感度と特異度がそれぞれ86%と91%でLAMが特定された。また診断閾値として750pg/mlを用いた場合の感度と特異度はそれぞれ76%と98%であった。以上、3件の研究すべてで、ガイドライン作成委員会が事前に決定した測定検査を推奨するための閾値を上回る感度と特異性が確認された。

本委員会は、VEGF-Dの閾値として高い方である800pg/mlを使用することを推奨する<sup>[106]</sup>。これは、病因が不明な嚢胞性肺疾患を呈する患者の30%がLAMを有し、血清VEGF-D検査の感度と特異度がそれぞれ73%と99%(高い閾値を用いた前述の2つのVEGF-D関連研究の平均値)であると仮定した場合、血清VEGF-D検査を受ける患者1,000人あたり219名のLAM患者が診断確定のために侵襲的肺生検を受けることを免れ(真陽性の結果)、81名のLAM患者が診断確定のために肺生検に進み、10名の患者がLAMであると誤って診断される(偽陽性の結果)ことになる。また、800pg/mlの診断閾値を設定した唯一の研究では特異度が100%と報告されており、米国病理学会および臨床検査室改善法(CLIA法)準拠の検査室で現在使用されている検体処理法が用いられていることから真の偽陽性率はこれよりも低い可能性が示唆される<sup>[106]</sup>。

なお、血清VEGF-D値は、疾患の症状によって異なるようで、ある報告ではリンパ系病変のない患者よりもリンパ系病変のある患者の方が高い値を示し<sup>[107]</sup>、結節性硬化症の患者を対象とした別の報告では、血清VEGF-D値800pg/mlによって、胸部CT上で嚢胞性変化がある患者とならない患者を効果的に弁別したとされている<sup>[105,106]</sup>。

血清VEGF-Dは、予後および経過予測が出来るバイオマーカーの可能性があると、様々に評価されている。MILES試験では、ベースラインではシロリムス群とプラセボ群で血清VEGF-D濃度の中央値は同程度であったが、治療開始後はシロリムス群では血清VEGF-Dは低下し、プラセボ群では安定を維持した。また、ベースライン時のVEGF-D値高値が、シロリムス群における良好な呼吸機能の維持と、プラセボ群における急速な呼吸機能低下の双方に関連しており、ベースラインのVEGF-D値が対数変換換算で1高値(自然対数e倍高値\*)であることは、ベースラインから12ヵ月目までのFEV<sub>1</sub>変化量で群間差を含め134 mlの変化と関連していた(P = 0.0007)<sup>[112]</sup>。別の研究では、血清VEGF-D値が800 pg/ml未満の患者のFEV<sub>1</sub>の低下率50 ml/年と比較して、800 pg/mlを超える患者の低下率は120 ml/年とより大きいことが示された<sup>[113]</sup>。

\*翻訳者注

## 利益

血清VEGF-D検査は偽陽性率が低く偽陰性率が高いため、陽性結果を使用してLAMを確認することができるが、陰性結果を基にLAMを除外することはできない。加えて、血清VEGF-D検査により、嚢胞性肺病変を呈しながらLAMを裏付ける所見を示さない患者の多くで侵襲的肺生検の必要性が回避された。

## 有害性

稀ではあるが、偽陽性の結果は、本来の疾患を適切に治療する機会を逃すだけでなく、不適切なLAM治療による悪影響とコストを生じる可能性がある。

## その他の考慮事項

診断精度の研究というものは、正規の確定診断が未実施の患者を連続して対象として登録し、その診断結果を、既に評価の定まった標準法をレファレンス(対照)として比較することで、高い信頼性をもってその診断検査特性を推定することができる。今回、いくつかの研究では既知のLAM患者を含む母集団を活用して検査特性を推定していた(つまり、診断の不確実性はなかった)。このことは、検査特性にバイアスをかける可能性があるため、推定値の確信度を低下させる要因となった。

## 推奨4

CT画像でLAMに特徴的な嚢胞性変化が見られるが、LAMを裏付ける臨床的所見または肺外の画像所見が確認されていない患者には、肺生検による診断に進む前に、LAMの診断を確定するためのVEGF-D検査を推奨する(中等度の質のエビデンス)。

**備考:** VEGF-D検査の目的は、LAMの非侵襲的な診断の確定である。HRCT上はLAMを示唆するが、臨床症状が決定的でなく、VEGF-D検査が利用できないか、そこから情報

が得られない場合は、生検が適切である。「LAMを裏付ける所見」には、結節性硬化症、血管筋脂肪腫、乳び胸水または腹水、およびリンパ管筋腫が含まれる。

## 価値観と好み

この推奨は、LAMにおいてVEGF-Dを用いた非侵襲的な診断アプローチにより外科的生検に伴うリスク低減とコスト削減が可能となる点を重視し策定されており、限られた民間検査機関でのみ実施可能なVEGF-Dという特殊な検査結果を利用するという医療におけるロジスティクス(物流)上の懸案事項には重点をおかなかった。

## 研究機会

予後バイオマーカーとしての血清VEGF-Dの役割はさらに検証する必要がある。今後の検討でそれらが確認された場合、血清VEGF-D値は、特に過去の呼吸機能検査などの疾患進行に関する情報が乏しい患者や、TSCによる認知機能障害などで呼吸機能検査を実行できない患者において、治療方針決定を行うための有用な補助的診断法となる。

## 結論

この10年間で、LAMの臨床管理に大きな進歩が見られた。一部の患者において生検の必要性を回避しうる有用な診断バイオマーカーが利用可能になり、また効果的な治療法が開発されたことから、双方がその使用について強い推奨を得ることとなった。また、一貫した有益性を裏付ける明確なエビデンスがないことから、ガイドライン委員会はドキシサイクリンおよび抗ホルモン剤による治療は行わないことを推奨する、と判断した。但し、概して多くの治療介入の効果の推定について、エビデンスに基づいて得られる確実性は高くはなかったため、臨床家がLAM患者に対して治療管理上の提案を行う際には個々の患者に合わせた治療計画を立てる必要がある。

## 今後の方向性

LAMにおけるmTOR阻害薬による治療の長期的な安全性と有効性に関する研究が必要であり、さらには呼吸機能が正常な患者に対し、早期からの低用量予防療法のリスクとベネフィットを評価するさらなる研究が求められている。予後および経過予測バイオマーカーとして、血清VEGF-Dの利用はおそらく有望であるが、さらには治療早期のVEGF-D値の変化が経時的な呼吸機能改善の代替指標として有益かどうか検討する必要がある。単独またはmTOR阻害薬との併用でLAM細胞に対し殺細胞能を有する新しい寛解導入剤が必要である。ホルモン療法は推奨されていないが、LAMの進行に対するホルモンの変動による影響を示すエビデンスには説得力がある。将来、LAM患者における他のホルモン療法の有効性が臨床試験



で実証されることが期待される。新しいバイオマーカーの開発は、外科的生検の必要性を減らし、患者と臨床家の治療決定を支援し、臨床試験の実施を加速し、治療の個別化を促進する有益なものになるだろう。

本診療ガイドラインは、診療委員会の臨時ガイドライン作成委員会によって作成された。

ガイドライン作成委員会の委員は次のとおりである。

FRANCIS X. MCCORMACK,\* M.D. (Co-Chair)

NISHANT GUPTA,\* M.D.

GERALDINE R. FINLAY,\* M.B., CH.B.

LISA R. YOUNG,\* M.D.

ANGELO M. TAVEIRA-DASILVA, M.D., PH.D.

CONNIE G. GLASGOW, B.Sc.

WENDY K. STEAGALL, PH.D.

SIMON R. JOHNSON,\* M.D.

STEVEN A. SAHN, M.D.

JAY H. RYU, M.D.

CHARLIE STRANGE, M.D.

KUNIAKI SEYAMA, M.D., PH.D.

EUGENE J. SULLIVAN, M.D.

ROBERT M. KOTLOFF, M.D.

GREGORY P. DOWNEY, M.D.

JEFFREY T. CHAPMAN, M.D.

MEILAN K. HAN, M.D., M.S.

JEANINE M. D'ARMIENTO, M.D., PH.D.

YOSHIKAZU INOUE, M.D., PH.D.

ELIZABETH P. HENSKE, M.D.

JOHN J. BISSLER, M.D.

THOMAS V. COLBY, M.D.

BRENT W. KINDER, M.D.

KATHRYN A. WIKENHEISER-BROKAMP, M.D., PH.D.

KEVIN K. BROWN, M.D.

JEAN F. CORDIER, M.D.

CRISTOPHER MEYER, M.D.

VINCENT COTTIN,\* M.D., PH.D.

JAN L. BROZEK, M.D., PH.D.

KAREN SMITH, M.L.S.

KEVIN C. WILSON,\* M.D.

JOEL MOSS,\* M.D., PH.D. (Co-Chair)

\*これらの委員は文書作成委員会の委員も兼任している。

**著者のCOI開示：**F.X.M.は、LAM Therapeuticsのコンサルタント、ならびに武田薬品のデータおよび安全性監視委員会委員を務めている。S.R.J.は、ノバルティス主催の講演会で講師を務めたことがある。S.A.S.は、InterMune社の運営委員会委員、Actelion社、Arresto社、Celgene社、Gilead社の臨床試験担当医師を務めた。C.S.はアストラゼネカ株式会社のコンサルタントを務めている。また、Uptake Medical社のコンサルタント、データおよび安全性監視委員

会委員、BTG International社、CSL Behring社、Abeona社、Grifols Therapeutics社のコンサルタントを務めており、BTG International社、CSL Behring社、Grifols Therapeutics社、米国Actelion Pharmaceuticals社、Baxalta社、Pulmonx社から研究支援を受けている。また過去にはベーリンガーインゲルハイム社のコンサルタントを務めた。Abeon社の株式、ストックオプション、またはその他の所有権を所有している。E.J.S.は、LAM Therapeutics社のコンサルタントを務めていた。M.K.H.は、ベーリンガーインゲルハイムインターナショナルGmbH、グラクソスミスクラインLLC、ノバルティスファーマAGのコンサルタントを務めている。E.P.H.は、LAM Therapeutics社のコンサルタントを務めていた。K.K.B.は、Actelion社、Altitude Pharma社、ベーリンガーインゲルハイム社、Fibrogen社、Gilead社、Moerae社、Promedior社、Veracyte社の諮問委員会委員を務めている。また、Almirall社、アストラゼネカ社、ブルストルマイヤー・スクイブ社、GeNO社、Genoa社、Immuneworkx社、Mesoblast社、Sanofi-Aventis社のコンサルタント、Biogen社のデータおよび安全性監視委員会委員、Galecto社の諮問委員会委員、Medimmune社のコンサルタントおよび諮問委員会委員を務めている。また、エーザイ株式会社から研究支援を受けている。過去には、バイエルシェリングファーマ社、ジェネンテック社、ノバルティス社、ファイザー社のコンサルタントおよびCentoco社の諮問委員会委員を務めた。Galecto社の株式またはオプションを所有している。N.G., G.R.F., L.R.Y., A.M.T.-D., C.G.G., W.K.S., J.H.R., K.S., R.M.K., G.P.D., J.T.C., J.M.D., Y.I., J.J.B., T.V.C., B.W.K., K.A.W.-B., J.F.C., C.M., V.C., J.L.B., K.S., K.C.W., J.M.からは、関連する商業的利益の報告はない。

## [参考文献 References]

- Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* 2012;122:3807–3816.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, et al.; WHO Panel. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243–1260.
- Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, Gray B, Geiling S, Telford H, Tattersfield AE, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011;104:971–979.
- Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, Numis AL, Rajagopal J, Thiele EA. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J Med Genet* 2009;46:465–468.
- Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, Tazelaar HD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:749–752.
- Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011;66:625–628.
- Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M, Bini A, Altimari A, Cooke RM, Grigioni WF, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:96–98.
- Nagy B, Nábrády Z, Nemes Z. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a preadolescent girl. *N Engl J Med* 1998;338:473–474.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345–1356.
- Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321–337.
- Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628–633.
- Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004;126:1867–1874.
- Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004;59:800–803.
- Karbowiczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Liem JH, Colby TV, McCormack FX, Henske EP. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:976–982.
- Bittmann I, Rolf B, Amann G, Löhns U. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003;34:95–98.
- Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:810–815.
- Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6085–6090.
- Henske EP. Metastasis of benign tumor cells in tuberous sclerosis complex. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;38:376–381.
- Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Fan QY, Haughey M, Samsel L, El-Chemaly S, Wu HP, McCoy JP, Steagall WK, Lin JP, et al. Phenotypic characterization of disseminated cells with TSC2 loss of heterozygosity in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1410–1418.
- Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, McCoy JP Jr, Wang JA, Kumaki F, Darling T, Moss J. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17462–17467.
- Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell* 2010;40:310–322.
- Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, Sato T, Kubo H, Gomi K, Shibuya K, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1356–1366.
- Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, et al. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1007–1016.
- Badri KR, Gao L, Hyjek E, Schuger N, Schuger L, Qin W, Chekaluk Y, Kwiatkowski DJ, Zhe X. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:663–665.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, et al.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14–26.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400.
- Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401–406.
- Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease: part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1354–1366.
- Kwiatkowski DJ, Zhang H, Bandura JL, Heiberger KM, Glogauer M, el-Hashemite N, Onda H. A mouse model of TSC1 reveals sex-dependent lethality from liver hemangiomas, and up-regulation of p70S6 kinase activity in Tsc1 null cells. *Hum Mol Genet* 2002;11:525–534.
- Lee L, Sudentas P, Donohue B, Asrican K, Worku A, Walker V,

- Sun Y, Schmidt K, Albert MS, El-Hashemite N, et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:213–227.
32. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, Doyle T, Elmslie F, Saggat A, de Vries PJ, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:200–203.
  33. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140–151.
  34. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, et al.; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595–1606.
  35. Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis. *Lymphology* 2014;47:106–117.
  36. Almoosa KF, McCormack FX, Sahn SA. Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2006;27:355–368.
  37. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011;154:797–805, W-292–293.
  38. Barrera P, Simons SO, Luijk B, Wessels MJ, Heijdra YF. Efficacy of sirolimus therapy for chylous effusions in lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:408–409.
  39. Chachaj A, Drozd K, Chabowski M, Dziegiel P, Grzegorek I, Wojnar A, Jazwiec P, Szuba A. Chyloperitoneum, chylothorax and lower extremity lymphedema in woman with sporadic lymphangioleiomyomatosis successfully treated with sirolimus: a case report. *Lymphology* 2012;45:53–57.
  40. Ellender CM, Williams TJ, Gooi J, Snell GI, Whitford HM. Management of refractory chylothorax in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Case Rep* 2015;3:72–74.
  41. Ohara T, Oto T, Miyoshi K, Tao H, Yamane M, Toyooka S, Okazaki M, Date H, Sano Y. Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Ann Thorac Surg* 2008;86:e7–e8.
  42. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 2013;51:175–183.
  43. Rozenberg D, Thenganatt J. Dramatic response to sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Can Respir J* 2013;20:413–414.
  44. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:255–265.
  45. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Yao J, Stylianou M, Moss J. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J* 2015;45:171–180.
  46. Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, Herrera VA, Ihle F, Leuschner S, von Wulffen W, Meis T, Baezner C, Leuchte H, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res* 2011;12:66.
  47. Casanova A, María Girón R, Acosta O, Barrón M, Valenzuela C, Ancochea J. Lymphangioleiomyomatosis treatment with sirolimus. *Arch Bronconeumol* 2011;47:470–472.
  48. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, Cheng Y, Khindri S, Kovarik JM, Ma S, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015;46:783–794.
  49. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1273–1282.
  50. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267–275.
  51. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Inoue H, Seyama K, Nishimura M. Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respir Med* 2009;103:124–129.
  52. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, Travis WD. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997;28:1071–1078.
  53. Bendeck MP, Conte M, Zhang M, Nili N, Strauss BH, Farwell SM. Doxycycline modulates smooth muscle cell growth, migration, and matrix remodeling after arterial injury. *Am J Pathol* 2002;160:1089–1095.
  54. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med* 2006;354:2621–2622.
  55. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol* 2011;37:424–430.
  56. Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *J Bras Pneumol* 2013;39:5–15.
  57. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2014;43:1114–1123.
  58. McCormack FX. The way forward in lymphangioleiomyomatosis: a trial for every patient, every patient in a trial. *J Bras Pneumol* 2011;37:422–423.
  59. Baldi BG, Ribeiro Carvalho CR. Doxycycline in lymphangioleiomyomatosis: not all questions are answered. *Eur Respir J* 2014;43:1536–1537.
  60. Sandrini A, Silverstone E, Yates DH. Menstrual cycle variation of retroperitoneal lymphangioleiomyomas in lymphangioleiomyomatosis. *Intern Med J* 2011;41:832–835.
  61. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:289–290.
  62. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986;87:277–278, 293.
  63. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002;57:1085–1086.
  64. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987;91:782–785.
  65. Gao L, Yue MM, Davis J, Hyjek E, Schuger L. In pulmonary lymphangioleiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor. *Virchows Arch* 2014;464:495–503.

66. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymph-  
angioleiomyomatosis: a meta-analysis. *Chest* 1989;96:1352–  
1355.
67. Enterline HT, Roberts B. Lymphangiopericytoma; case report of  
a previously undescribed tumor type. *Cancer* 1955;8:582–587.
68. Banner AS, Carrington CB, Emory WB, Kittle F, Leonard G,  
Ringus J, Taylor P, Addington WW. Efficacy of oophorectomy  
in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing  
leiomyoma. *N Engl J Med* 1981;305:204–209.
69. Logan RF, Fawcett IW. Oophorectomy for pulmonary lymph-  
angioleiomyomatosis: a case report. *Br J Dis Chest* 1985;79:98–  
100.
70. Fukuda H, Saitoh K, Hirabayashi Y, Mitsuhata H, Kasuda H,  
Akazawa S, Shimizu R. Spinal anesthesia for oophorectomy  
in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis  
accompanied by hypochondriasis[in Japanese]. *Masui*  
1995;44:563–565.
71. Nakajima J, Kotsuka Y, Yagyuu K, Takeshita M, Furuse A,  
Oka T. Pulmonary hamartangiomyomatosis (lymphangio-  
myomatosis) in tuberous sclerosis: a case in which clinical  
course had been modified by previous surgical intervention [in  
Japanese]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:80–84.
72. Kitzsteiner KA, Mallen RG. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis:  
treatment with castration. *Cancer* 1980;46:2248–2249.
73. Shuman RL, Engelman R, Kittle CF. Pulmonary lymphangio-  
myomatosis. *Ann Thorac Surg* 1979;27:70–75.
74. Bradley SL, Dines DE, Soule EH, Muhm JR. Pulmonary lymph-  
angiomyomatosis. *Lung* 1980;158:69–80.
75. Luna CM, Gené R, Jolly EC, Nahmod N, Defranchi HA, Patiño G,  
Elsner B. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis associated with  
tuberous sclerosis: treatment with tamoxifen and tetracycline-  
pleurodesis. *Chest* 1985;88:473–475.
76. Clemm C, Jehn U, Wolf-Hornung B, Siemon G, Walter G.  
Lymphangiomyomatosis: a report of three cases treated with  
tamoxifen. *Klin Wochenschr* 1987;65:391–393.
77. Millward MJ, Cantwell BM. Development of breast cancer  
during long-term tamoxifen therapy for lymphangiolei-  
omyomatosis. *Eur J Cancer* 1991;27:806.
78. Tomasian A, Greenberg MS, Rumerman H. Tamoxifen for  
lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1982;306:745–746.
79. Bush JK, McLean RL, Sieker HO. Diffuse lung disease due to  
lymphangiomyoma. *Am J Med* 1969;46:645–654.
80. McCarty KS Jr, Mossler JA, McLelland R, Sieker HO. Pulmonary  
lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J*  
*Med* 1980;303:1461–1465.
81. Sawicka EH, Morris AJ. A report of two long-surviving cases of  
pulmonary lymphangioleiomyomatosis and the response to  
progesterone therapy. *Br J Dis Chest* 1985;79:400–406.
82. Bevelacqua FA, Epstein H. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis:  
long-term survival in a patient with poor response to  
medroxyprogesterone. *Chest* 1985;87:552–553.
83. Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima  
CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis.  
*Chest* 1984;85:96–99.
84. Lipton JH, Fong TC, Burgess KR. Miliary pattern as presentation  
of leiomyomatosis of the lung. *Chest* 1987;91:781–782.
85. Dishner W, Cordasco EM, Blackburn J, Demeter S, Levin H,  
Carey WD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1984;85:  
796–799.
86. Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J.  
Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on  
lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2008;133:  
448–454.
87. Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA,  
Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment  
with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J*  
*Bras Pneumol* 2011;37:375–379.
88. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyoma-  
tosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:  
1254–1260.
89. Adamson D, Heinrichs WL, Raybin DM, Raffin TA. Successful  
treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with  
oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis*  
1985;132:916–921.
90. Kuwabara H, Biyazima S, Osaka T, Yasuhara F, Chizimatsu Y,  
Inatomi K, Washizaki M, Homma H, Saeki S, Yamanaka A. A  
case of pulmonary lymphangiomyomatosis diagnosed by  
TBLB and treated with progesterone and oophorectomy [in  
Japanese]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1984;22:795–  
799.
91. Itoi K, Kuwabara M, Okubo K, Matsuoka K. A case of pulmonary  
lymphangiomyomatosis treated with bilateral oophorectomy  
and methyl-progesterone-acetate [in Japanese]. *Nihon*  
*Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993;31:1146–1150.
92. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymph-  
angioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a  
clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir*  
*Crit Care Med* 1995;151:527–533.
93. Svendsen TL, Viskum K, Hansborg N, Thorpe SM, Nielsen  
NC. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case of  
progesterone receptor positive lymphangioleiomyomatosis  
treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and  
tamoxifen. *Br J Dis Chest* 1984;78:264–271.
94. Brock ET, Votto JJ. Lymphangioleiomyomatosis: treatment  
with hormonal manipulation. *N Y State J Med* 1986;86:533–  
536.
95. Anker N, Francis D, Viskum K. 2 cases of lymphangiolei-  
omyomatosis treated by hormonal manipulation [in Danish].  
*Ugeskr Laeger* 1993;155:2354–2356.
96. Baldi BG, Freitas CS, Araujo MS, Dias OM, Pereira DA,  
Pimenta SP, Kairalla RA, Carvalho CR. Clinical course and  
characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian  
reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:  
129–135.
97. Katakami N, Sakamoto H, Lee E, Ishihara K, Iwasaki H, Umeda  
B, Nakai H, Shirane H, Ota H, Ishii A. An autopsy case of  
pulmonary lymphangiomyomatosis unresponsive to various  
anti-estrogen therapies [in Japanese]. *Nihon Kyobu Shikkan*  
*Gakkai Zasshi* 1988;26:179–184.
98. Khalife WI, Mahmoud F, Larson E, Hardie R. Pulmonary  
lymphangioleiomyomatosis in a postmenopausal woman:  
case report with review of literature. *S D J Med* 2005;58:139–  
143.
99. Klein M, Krieger O, Ruckser R, Rosen A, Waldner R, Preis  
P, Beck A. Treatment of lymphangioleiomyomatosis by  
ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen: a case  
report. *Arch Gynecol Obstet* 1992;252:99–102.
100. Van Milligen de Wit AW, Meilof-Planteydt MN. Successful  
treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with  
oophorectomy and medroxyprogesterone-acetate: report  
of a case and brief review of the literature. *Neth J Med*  
1990;36:246–251.
101. Gupta N, Meraj R, Tanase D, James LE, Seyama K, Lynch DA,  
Akira M, Meyer CA, Ruoss SJ, Burger CD, et al. Accuracy of  
chest high-resolution computed tomography in diagnosing  
diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J* 2015;46:1196–1199.
102. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, Byrnes S,  
McCormack FX. Utility of transbronchial biopsy in the

- diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Front Med* 2012;6:395–405.
103. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2012;106:1286–1292.
  104. Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, Hayashi T, Gunji Y, Kunogi M, Akiyoshi T, Takahashi K, Suda K, Seyama K. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioleiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Acta Cytol* 2009;53:402–409.
  105. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:199–200.
  106. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010;138:674–681.
  107. Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, Stylianou MP, Moss J. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest* 2009;135:1293–1300.
  108. Radzikowska E, Jaguś P, Skoczylas A, Sobiecka M, Chorostowska-Wynimko J, Wiatr E, Kuś J, Roszkowski-Śliż K. Role of serum vascular endothelial growth factor D in discrimination of patients with polycystic lung diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123:533–538.
  109. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Tominaga S, Fukuchi Y. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol* 2006;4:143–152.
  110. Xu KF, Zhang P, Tian X, Ma A, Li X, Zhou J, Zeng N, Gui YS, Guo Z, Feng R, et al. The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir Med* 2013;107:263–268.
  111. Chang WY, Cane JL, Blakey JD, Kumaran M, Pointon KS, Johnson SR. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res* 2012;13:34.
  112. Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, et al.; MILES Trial Group. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:445–452.
  113. Radzikowska E, Jaguś P, Sobiecka M, Chorostowska-Wynimko J, Wiatr E, Kuś J, Roszkowski-Śliż K. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2015;109:1469–1475.





# リンパ脈管筋腫症の診断および管理： 胸部の高分解能CT，経気管支肺生検，および胸膜病変の管理 ATS/JRS 公式診療ガイドライン

## ATS 臨床課題部会

Nishant Gupta, Geraldine A. Finlay, Robert M. Kotloff, Charlie Strange, Kevin C. Wilson, Lisa R. Young, Angelo M. Taveira-DaSilva, Simon R. Johnson, Vincent Cottin, Steven A. Sahn, Jay H. Ryu, Kuniaki Seyama, Yoshikazu Inoue, Gregory P. Downey, MeiLan K. Han, Thomas V. Colby, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Cristopher A. Meyer, Karen Smith, Joel Moss\*, Francis X. McCormack\*

\* 共同最終著者

- 本公式診療ガイドラインは，2017年10月に米国胸部医学会(ATS)により，また2017年8月に日本呼吸器学会(JRS)により承認された。

ORCID ID: 0000-0001-9112-1315 (N.G.)

連絡先および複写請求先：Joel Moss, M.D., Ph.D., Cardiovascular and Pulmonary Branch, NHLBI, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892

Eメール：mossj@nhlbi.nih.gov

Am J Respir Crit Care Med Vol 196, Iss 10, pp 1337–1348, Nov 15, 2017

Copyright © 2017 by the American Thoracic Society

DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST

インターネットアドレス：www.atsjournals.org

- 本稿はATSの承認を得て翻訳版を作成し，JRSの外部評価委員により査読を受けた。

Reprinted with permission of the American Thoracic Society.

Copyright © 2022 American Thoracic Society. All rights reserved.

Cite: Author(s)/Year/Title/Journal title/Volume/Pages.

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

The authors, editors, and The American Thoracic Society are not responsible for errors or omissions in translations.

**背景：**リンパ脈管筋腫症(LAM)の診断と薬物療法に関する推奨が昨年(2016年)に発表された。本稿では，LAMの診断と気胸の管理に関連した4つのクリニカルクエスチョン(CQ)\*について推奨を提示する。

**方法：**システマティックレビューが実施され，学際的な委員会によって議論された。委員会はそれぞれの介入について，効果の推定値に対する確信度，望ましい結果(すなわち益)と望ましくない結果(すなわち害と負担)のバランス，患者の価値観と好み，コスト，および実現可能性を検討した。その上でエビデンスに基づく推奨が作成され，GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)法を使用して評価された。

**結果：**胸部の高分解能CT(HRCT)においてLAMに特徴的な嚢胞性変化を認める女性において，LAMを裏付ける他の所見(臨床的，放射線学的，または血清学的所見)を伴わない場合，HRCT所見のみに基づくLAMの臨床診断を行わないことを条件付きで推奨し，経気管支肺生検を診断手段とすることを条件付きで推奨した。また，気胸については，再発を待たずに初回の気胸発生後に胸膜癒着術を行うことを条件付きで推奨し，胸膜癒着術実施歴を肺移植適応の除外理由としないことを条件付きで推奨した。

**結論：**本文書は，LAM患者の診断と治療に関するエビデンスに基づく推奨を提示するものである。今後，頻繁に再評価と更新が必要である。

\* 訳注：原文では question と記載されている。

# 目次

概 要 .....	31	CQ3 : LAM 患者は、最初の気胸発生後に同側胸膜癒着術を受けるべきであるか、それとも再発を待ってから胸膜癒着術を受けるべきか? .....	39
緒 言 .....	32	背景 .....	39
方 法 .....	32	エビデンスの要約 .....	39
委員会構成 .....	32	利益 .....	39
利益相反の管理 .....	32	有害性 .....	39
ガイドライン委員会会議 .....	32	結論および研究機会 .....	39
CQ の作成およびアウトカム .....	32	推奨 .....	40
文献検索および研究の選択 .....	32	価値観と好み .....	40
エビデンスの統合 .....	32		
推奨の作成 .....	32		
文書作成 .....	33		
CQ および推奨 .....	34	CQ4 : 過去に胸膜処置 (胸膜癒着術または胸膜切除術のいずれか) を受けた LAM 患者は、肺移植の適応から除外されるべきか? .....	40
CQ1 : LAM に特徴的な肺実質の嚢胞性変化を認めるが、他に LAM を裏付ける所見 (臨床的、放射線学的、または血清学的所見) を伴わない患者において、HRCT 所見のみに基づいて LAM と臨床診断されるべきか? .....	34	背景 .....	40
背景 .....	34	エビデンスの要約 .....	40
エビデンスの要約 .....	34	利益 .....	40
利益 .....	34	有害性 .....	40
有害性 .....	34	結論および研究機会 .....	41
結論および研究機会 .....	34	推奨 .....	41
推奨 .....	35	価値観と好み .....	41
価値観と好み .....	36		
CQ2 : 胸部 HRCT で LAM に特徴的な嚢胞性変化を認めるが、他に LAM を裏付ける所見 (臨床的、放射線学的、または血清学的所見) を伴わない場合、患者は LAM の診断のために経気管支肺生検を受けるべきか? .....	36	結 論 .....	41
背景 .....	36		
エビデンスの要約 .....	36		
利益 .....	36		
有害性 .....	36		
結論および研究機会 .....	37		
推奨 .....	38		
価値観と好み .....	39		



## 概要

本ガイドラインは、米国胸部医学会(ATS)および日本呼吸器学会(JRS)により既に提示されているリンパ脈管筋腫症(LAM)に関するガイドラインの続編である<sup>[1]</sup>。本ガイドラインは、LAMにおける新たな進歩に関するエビデンスを統合し、そのエビデンスを使用して、LAM患者の診断と治療に関する推奨を作成するものである。本ガイドラインの目的は、臨床家が個々の患者の価値観と好みを考慮して推奨を適用し、現在の臨床状況に合わせて決定を調整できるようにすることである。ガイドライン作成委員会の推奨(表1)は次のとおりである。

■胸部の高分解能コンピュータ断層撮影(HRCT)画像において、LAMに特徴的な嚢胞性変化を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者において、HRCT画像所見のみによる臨床診断を行わないことを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対する確信度は低い)。

○備考：ガイドライン委員による実地臨床においては、LAMの臨床診断は、LAMに特徴的なHRCT画像所見と、次の1つ以上との組み合わせに基づいて行われている。すなわち、結節性硬化症(TSC)、血管筋脂肪腫、乳び液貯留、リンパ脈管筋腫、または血清血管内皮増殖因子-D(VEGF-D)の800 pg/ml以上の上昇である。

■HRCT画像でLAMに特徴的な多発性肺嚢胞を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(すなわち臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者において、LAMの確定診断が必要な場合は、外科的肺生検を行う前に、経気管支肺生検を含む診断的アプローチを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対する確信度は非常に低い)。

○備考：経気管支肺生検の利点は、外科的肺生検と比較して侵襲性の低い方法によりLAMの組織病理学的裏付けが得られることである。未実証であるが、経気管支肺生検による診断率は、LAMの肺病変の程度(嚢胞性変化の程度、肺拡散能低下、FEV<sub>1</sub>低下など)と相関している可能性があり、検査の安全性と有効性を高めるために、適切な患者の選択が必要と考えられる。経気管支肺生検を実施する前に専門施設へ相談するとともに、LAMの専門知識を持つ病理医による再評価も受けることで、結果が偽陰性となることを避け、外科的肺生検の必要性を回避することができる。

■LAM患者において、気胸再発まで同側胸膜癒着術の施行を持ち越すのではなく、初回気胸発症後に胸膜癒着術を行うことを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対する確信度は非常に低い)。

○備考：この治療の考え方は、LAM患者において自然気胸の再発率が高いことに基づいている。しかしながら、胸膜癒着術施行の最終決定および胸膜癒着術の種類(化学

表1. 本ガイドラインで提示される推奨の要約

内 容	推 奨	推奨の強さ	効果推定値に対する確信度
HRCT所見のみによるLAMの診断	胸部高分解能コンピュータ断層撮影(HRCT)画像で、LAMに特徴的な嚢胞性変化を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者において、HRCT所見のみによるLAMの臨床診断を行わないことを提案する	条件付き	低い
LAMの組織病理学的診断のための経気管支肺生検	HRCT画像上で、LAMに特徴的な多発性肺嚢胞を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者において、LAMの確定診断が必要な場合は、外科的肺生検を行う前に、経気管支肺生検を含む診断的アプローチを提案する	条件付き	非常に低い
初回気胸発症後、再発防止のための胸膜癒着術施行	LAM患者において、気胸再発まで同側胸膜癒着術の施行を持ち越すのではなく、初回気胸発症後に胸膜癒着術を行うことを提案する	条件付き	非常に低い
将来の肺移植に対する禁忌事項としての胸膜癒着術施行歴	過去の片側または両側の胸膜処置(胸膜癒着術または胸膜切除術)は、LAM患者の肺移植の禁忌とは見なさないことを提案する	条件付き	非常に低い

HRCT = 高分解能CT, LAM = リンパ脈管筋腫症

的または外科的)は、さまざまな管理手段について患者に説明した後、医師と患者がともに納得できる方法で決定しなければならない。胸膜癒着術は、LAMの胸膜疾患の管理に精通している医師によって確実に実施されるよう、あらゆる努力を払わねばならない。

■過去の片側または両側の胸膜処置(すなわち、胸膜癒着術または胸膜切除術)は、LAM患者の肺移植に対する禁忌とは見なさないことを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対する確信度は非常に低い)。

○備考：胸膜癒着術の既往歴のある患者への肺移植手術は困難な場合がある。過去に胸膜処置(胸膜癒着術または胸膜切除術)を受けた患者は、難しい胸膜剥離操作に精通した肺移植チームに紹介する必要がある。

## 緒言

本ガイドラインは、米国胸部医学会(ATS)および日本呼吸器学会(JRS)によりすでに提示されているリンパ脈管筋腫症(LAM)のガイドラインの続編である<sup>[1]</sup>。本ガイドラインは、関連のあるエビデンスを統合し、そのエビデンスを使用して、LAMの診断と治療に関する推奨事項を作成するものである。本ガイドラインは、標準治療を課すことを意図したものではなく、LAMの診断と治療における合理的な決定の基礎を提示するものである。臨床家、患者、保険会社、施設の審査委員会、その他の利害関係者、または裁判所は、決してこれらの推奨内容を命令と見なすべきではない。いかなるガイドラインも推奨も、個々を取り巻く切実で特有な臨床背景をすべて勘案することはできない。したがって臨床家の診療行為を評価する者は、本ガイドラインの推奨を機械的または全般的に適用しようとしてはならない。各推奨に付随する、基礎となる価値観と好みに関する記述および注釈は不可欠な部分であり、より正確な解釈を行うのに役立つ。本ガイドラインの推奨事項を引用または翻訳する場合に、決してこれらを省略してはならない。

## 方法

### 委員会構成

ガイドライン作成委員会は、F.X.MおよびJ.M.が共同議長を務め、LAMに関する専門知識を有すると認められる臨床医と研究者で構成された<sup>[1]</sup>。ガイドライン作成プロセスとGRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)法<sup>[2]</sup>の適用に関する専門知識を持つ方法論学者(K.C.W.)も委員として参加した。患者の見解は、LAM Foundationによって提供された(表2)。

### 利益相反の管理

ガイドライン作成委員会の委員はATSの方針に従って、

可能性のあるすべての利益相反を開示した。すべての利益相反は、先行のLAMガイドラインで説明されている手順を使用して、ATSの利益相反委員会および文書委員会によって管理された<sup>[1]</sup>。執筆グループの7人のメンバー全員について、ガイドラインのこの版のすべてのCQに対して利益相反はなかった。

### ガイドライン委員会会議

2008年から2017年の間に、複数回の対面会議、電話会議、および電子メールによる討議が行われ、これらにおいて、ガイドライン作成委員会は、本文書の取り扱う範囲(SCOPE)、CQ、エビデンスおよび推奨について討議した。共催団体(ATSおよびJRS)は、会議や電話会議および旅費に関する経済的支援を提供した。委員の会議参加のための移動に対する追加的支援が、非営利団体であるLAM FoundationおよびLAM Treatment Allianceによって提供された。ATS、JRSおよび諸団体が、CQの選択、エビデンスの統合、または推奨に影響を与えることはなかった。

### CQの作成およびアウトカム

CQが作成され、委員間で回覧され、臨床的妥当性に従って評価された。重要な患者アウトカムは、CQごとに事前に選択され、極めて重要、重要、または重要でないものとして分類された<sup>[3]</sup>。委員会が取り組むべきCQに対する患者の見解は、LAM Foundationによって配布されたアンケートを通じて得られた。

### 文献検索および研究の選択

検索法の詳細は、最近発表されたLAMガイドラインに記載されている<sup>[1]</sup>。米国国立衛生研究所(National Institute of Health: NIH)の図書館員(K.S.)が、MEDLINE、EMBASE、Web of Science、およびScopusの4つのデータベースを使用して、すべての文献検索を行った(表2)。文献検索は、最初に2009年に実施され、その後2014年7月、2015年7月および2016年5月に更新されており、2016年3月以前に公開された文献が含まれた。7名の委員(C.S., F.X.M., G.A.F., K.C.W., N.G., J.M., R.M.K.)から成る小規模なワーキンググループが検索結果を確認し、必要に応じて更新した。

### エビデンスの統合

1名の方法論学者(Kevin C. Wilson)と共同で、各CQに対するエビデンス総体を要約した。可能な場合、データをプールして効果推定値を導き出した。これが不可能な場合は、結果の範囲が報告された。エビデンス総体の質は、前述の通り<sup>[1]</sup>、GRADE法<sup>[4]</sup>を使用して評価された(表2)。

### 推奨の作成

ガイドライン作成委員会は、前述の通り、エビデンスの統合に基づいて推奨を作成した<sup>[1]</sup>。推奨は議論と合意に

よって作成された。いずれの推奨も投票を必要としなかった。最終的な推奨は委員全員によってレビューされ承認された。

推奨は、GRADE法に従って「強い」または「条件付き推奨」として評価された。「推奨する」という言葉は強い推奨を示し、「提案する」という言葉は推奨が条件付きであるこ

とを示す。表3に、患者、臨床家および医療政策立案者にとっての「強い」推奨および「条件付き」推奨の解釈を示す。

## 文書作成

文書作成グループ (Francis X. McCormack, Geraldine R. Finlay, Lisa R. Young, Nishant Gupta, Vincent Cottin,

表2. 方法論の要約

方 法	実施済み	未実施
委員会会議 関連する臨床分野の専門家が参加 患者と市民の見解を表明する個人が参加 適切な専門知識を持つ方法論者が参加 (エビデンスの基となるものを同定するためシステマティックレビューを実施し、エビデンスに基づく推奨の作成について、確たる専門的知識を持つ方法論者)	X X X	
文献レビュー 図書館員と共同で実施 複数の電子データベースを検索 検索された文献の引用文献リストを確認	X X X	
エビデンスの統合 事前に指定された選択および除外基準の適用 研究をバイアス要因に関して評価 益および害を明確に要約 PRISMA1を使用してシステマティックレビューを報告 GRADE法を使用してエビデンスの質を説明	X X X X	X
推奨の作成 GRADE法を使用して推奨の強さを評価	X	

GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation ; PRISMA1 = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis 1

表3. 利害関係者に対する「強い推奨」「条件付き推奨」の意味

利害関係者	強い推奨	弱い推奨(条件付き推奨)
患者	その状況において、ほとんどの患者はこの推奨された行動方針を望むだろう。希望しない患者は少数にすぎない。	その状況において、多数の患者はこの提案された行動方針を望むだろう。しかし、そうでない患者も少なくない。
臨床家	臨床家は、原則としてこの推奨された行動方針を受け入れるべきである。 診療ガイドラインに基づく推奨の活用度合いは医療の質指標として、あるいは診療ガイドラインの有効性の指標として用いられることがある。 個々の臨床家が彼らの価値観や希望に合わせるのを援助するための公式の意思決定の方法は、不要である。	異なった患者に対しては、異なった選択肢が必要であることを認識する。そして、臨床家はそれぞれの患者が自分の価値観や希望に合った診療を決定できるように援助しなければならない。 個々の臨床家が彼らの価値観や希望に合わせた意思決定をするのを援助するための公式の意思決定の方法は有効かも知れない。
政策決定者	ほとんどの状況において政策に適用可能である。	政策立案に用いる場合には、多くの利害関係者の参加と相当な議論を要する。



Simon R. Johnson, Kevin C. Wilson および Joel Moss) が、最終的なガイドライン草案を作成した。その後、原稿はガイドライン作成委員会全体によってレビューされ、それらのフィードバックが反映され最終稿とされた。委員会のすべての委員が文書の最終稿を確認し、文書全体を承認した。

## CQ および推奨

**CQ1：LAMに特徴的な肺実質の嚢胞性変化を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者において、HRCT所見のみに基づいてLAMと臨床診断されるべきか？**

### 背景

胸部HRCTの登場は、びまん性嚢胞性肺疾患の分野を一変させた。HRCT画像の厳格な評価により、びまん性嚢胞性肺疾患を有する患者のかなりの割合において、診断につながりうる特徴が見出される。LAMに特徴的なHRCTパターンは、びまん性に分布する両側多発性の均質な円形の薄壁嚢胞の存在として定義される。HRCT画像の特徴のみに基づいて、かなりの確実性をもってLAMと診断できることが示唆されている<sup>[5]</sup>。しかし、明確な診断を追求するべきであるという論理的根拠が最近強まっている。最近のランダム化比較試験において、シロリムスが呼吸機能の低下を抑制し、LAM患者のQOLと身体機能を改善することが示された<sup>[6]</sup>。これらの研究結果に基づいて、シロリムスは現在、LAMの治療薬として米国食品医薬品局(FDA)の承認を得ており、本文書に先行するLAMガイドラインにおいても、適格な患者における第一選択肢として推奨された<sup>[1]</sup>。しかしながら、効果的な治療のためにはシロリムスの継続的な投与が必要であり、潜在的な副作用を伴う。長期治療に伴う懸念もあり、薬物療法の開始前に確実な診断を行うことが不可欠である。

### エビデンスの要約

我々のシステマティックレビューでは、びまん性嚢胞性肺疾患の患者における胸部HRCTによるLAMの診断能力を評価した3件の研究が選定された<sup>[7-9]</sup>。3件の研究すべてにおいて、さまざまな嚢胞性肺疾患の患者の胸部HRCTが評価され、臨床的および組織病理学的情報を伏せられた複数の医師によって診断が下された。臨床家には、胸部放射線科医<sup>[7-9]</sup>、呼吸器科医<sup>[9]</sup>、および呼吸器科フェロー<sup>[9]</sup>が含まれていた。疾患には、LAM<sup>[7-9]</sup>、肺ランゲルハンス細胞組織球症<sup>[7-9]</sup>、肺気腫<sup>[7-9]</sup>、通常型間質性肺炎<sup>[8]</sup>、リンパ球性間質性肺炎<sup>[8,9]</sup>、剥離性間質性肺炎<sup>[8]</sup>、バート・ホッグ・デュベ症候群<sup>[9]</sup>、アミロイドーシス<sup>[9]</sup>、過敏性肺炎<sup>[9]</sup>、非特異性間質性肺炎<sup>[9]</sup>、リンパ管腫症<sup>[9]</sup>、および胸膜肺芽腫<sup>[9]</sup>が含まれていた。2件の研究では、健常ボランティア

と非嚢胞性間質性肺疾患の患者が、嚢胞性肺疾患ではない対照被験者として含まれていた<sup>[7,9]</sup>。

我々は、72名のLAM患者と141名のLAMのない患者を含む3件の研究すべてからのデータをプールした。我々の分析では、胸部放射線科専門医がHRCT画像所見のみに基づいてLAMを診断した場合の感度は87.5%、特異度は97.5%であり、偽陰性率が12.5%、偽陽性率が2.5%であった。病因が不明な嚢胞性肺疾患を呈する患者の30%がLAMを有し<sup>[1]</sup>、HRCTがLAMに対してそれぞれ約87%および97%の感度および特異度を有すると仮定すると、胸部HRCTを受ける嚢胞性肺疾患の患者1,000人ごとに、261人の患者がLAMと正しく診断され(真陽性の結果)、679人の患者がLAMではないと正しく判断される(真陰性の結果)。ただし、21人の患者はLAMと誤って診断され(偽陽性の結果)、39人の患者はLAMではないと誤って判断される(偽陰性の結果)ことになる。

推定された感度と特異度に対するガイドライン作成委員会の確信度は低かった。これらの研究では、HRCTを標準的検査(組織病理学的検査)と適切に比較していたが、2つの理由で確信度が低下した。第一に、これらの研究では患者を連続して登録しておらず、また診断未確定の患者を登録したものでもなかった(選択バイアスの可能性)。第二に、この結果は、HRCTを診断できる専門知識を有する胸部放射線科医にアクセスできない施設には適用出来ない可能性がある(非直接性)。後者の限界の重要性を裏付けるものとして、HRCT画像評価に基づいてLAMを診断する能力において呼吸器科医は胸部放射線科医より劣っていることが示されている<sup>[9]</sup>。第三に、これらの研究は、転移性腫瘍、軽鎖沈着症など、LAMに類似する可能性のあるすべての嚢胞性肺疾患を含むものではなかった。最後に、孤立性の肺嚢胞は無症状の健常者で報告されており、病的な疾患過程ではなく加齢性変化を示すのではないかと推定されている<sup>[10,11]</sup>。

### 利益

HRCT所見のみに基づいてLAMを正しく診断することの利点は、胸部HRCTが非侵襲的であることである。LAMの診断がHRCTのみで可能であれば、経気管支肺生検も外科的肺生検も必要なく、合併症のリスクおよび手技による負担とコストが削減される。

### 有害性

偽陽性の結果は、疾患を正しく治療する機会を失うだけでなく、不適切なLAM治療または管理による悪影響とコストを生む可能性がある。

### 結論および研究機会

ガイドライン作成委員会は、LAMの特徴を示すHRCT所見のみに基づいてLAMの臨床診断を推奨するには、特異度が95%より高くあるべきと結論付けた。この理論的根拠は、

偽陽性結果は、不適切なLAM治療による悪影響とコストの問題だけでなく、疾患を正しく治療する機会の喪失につながるため、そうした結果を最小限に抑えるべきであるということであった。HRCTの特異度は事前設定した閾値を達成したが、間質性肺疾患の専門知識を持つ胸部放射線科医のいる専門施設から得られた結果であるため高い値となり得たこと、異なる医療施設で行われた場合、低い特異度となった可能性があることをガイドライン作成委員会は懸念した。このため、HRCT所見のみに基づいてLAMの臨床診断を行わないことを提案することを選択した。

LAMの非侵襲的診断検査として体系的に研究されているものは、HRCTと血清VEGF-Dである。したがって、HRCTに加えて、TSC、血管筋脂肪腫、乳び液貯留、リンパ脈管筋腫のような臨床的所見を組み合わせた場合の感度と特異度を調査する研究機会が存在する。

## 推奨

胸部の高分解能コンピュータ断層撮影(HRCT)の画像で、LAMに特徴的な嚢胞性変化を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者において、HRCT所見のみによるLAMの臨床診断を行わないことを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対する確信度は低い)。

**備考：**ガイドライン委員によって行われる実地診療では、LAMの臨床診断は、LAMに特徴的なHRCT画像所見と次の1つ以上の所見の組み合わせに基づいて行われている。すなわち、TSC、血管筋脂肪腫、乳び液貯留、リンパ脈管筋腫、または血清VEGF-Dの800 pg/ml以上の上昇である(表4)。無症状だがLAMの典型的な臨床像(若中年層、非喫煙女性、膠原病を示唆する所見がない、またはLAMの肺嚢胞に類似する可能性のある肺気腫やシェーグレン症候群

表4. リンパ脈管筋腫症の診断基準

Definite(診断確定)LAM
<p>LAMに合致する病歴*と胸部HRCTで特徴的所見<sup>†</sup>を示す患者が以下の特徴の1つ以上を有する場合、LAMの診断を確定することができる：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. TSCの存在<sup>‡</sup></li> <li>2. 腎血管筋脂肪腫<sup>§</sup></li> <li>3. 血清VEGF-D <math>\geq</math> 800 pg/ml</li> <li>4. 胸腔穿刺および穿刺液の生化学的分析によって確認された乳び液(胸水または腹水)</li> <li>5. リンパ脈管筋腫<sup>§</sup></li> <li>6. 浸出液またはリンパ節の細胞診検査におけるLAM細胞またはLAM細胞クラスターの証明<sup>  </sup></li> <li>7. 肺生検、または後腹膜腔または骨盤腔腫瘍の生検によるLAMの組織病理学的確認</li> </ol>

D2-40 = ポドプラニン, HMB-45 = human melanoma black-45, HRCT = 高分解能コンピュータ断層撮影, LAM = リンパ脈管筋腫症, mTOR = mechanistic target of rapamycin, TSC = 結節性硬化症, VEGF-D = 血管内皮増殖因子D, VEGFR3 = 血管内皮増殖因子受容体3

LAMの診断は、最も侵襲性の低い方法により得るべきである(詳細は図1を参照)。無症候かつHRCTで見られる嚢胞性変化が軽度な患者などで、確定診断によって治療方針が変更されることはなく、それが患者と臨床家に許容される場合は、LAM疑いの診断(probable diagnosis)として定期的にモニタリングを行うことで十分かもしれない。mTOR阻害薬による薬物治療を開始する前には、LAMの診断を確定するためにあらゆる努力を払わねばならない。

\* LAMに合致する病歴には進行性に悪化する呼吸困難かつ／または気胸／乳び胸を呈する若年から中年の女性患者で、他の嚢胞性肺疾患を示唆する特徴がないことである。

LAM以外の嚢胞性肺疾患を疑う典型的な病歴として、乾燥症状または基礎疾患としての膠原病の診断、重度の喫煙歴、TSCに関連しない顔面皮膚病変の個人または家族歴、または腎臓腫瘍が挙げられる。ほとんどのLAM患者は、呼吸機能検査で閉塞性換気障害がある。患者の中には、特に病初期では、無症候性で呼吸機能検査結果が正常な場合がある。

<sup>†</sup> 胸部HRCT画像に見られるLAMの特徴は、円形、境界明瞭、比較的均一な大きさの薄壁の嚢胞が、両側肺にびまん性に分布していることである。嚢胞の間に存在する肺実質は、多くの場合正常に見える。

<sup>‡</sup> TSCの存在を確認するための詳細な病歴聴取と身体診察が必要である。TSCの診断は、TSCガイドライン<sup>[65]</sup>で提案された基準に基づく。診断が不明な場合は、TSC専門医への紹介が必要になる場合がある。

<sup>§</sup> 血管筋脂肪腫は、CTまたはMRIのいずれかの画像において、特徴的な外観を呈する脂肪含有病変が確認されることに基づいて診断することができる。出血の可能性の評価や塞栓術の計画など、血管特性を分析する必要がある限り、造影剤は通常必要としない。同様に、リンパ脈管筋腫は通常、特徴的な画像所見上の外観に基づいて診断することができる。

<sup>||</sup> LAM細胞クラスターとは、LAM患者の乳び液中に見られる一層のリンパ管内皮細胞で被われたLAM細胞集塊を指す。LAMの診断は、LAM細胞の典型的な形態学的外観と、免疫組織化学による平滑筋細胞マーカーおよびHMB-45の陽性染色に基づいて得ることができる。LAM細胞を取り巻くリンパ管内皮細胞は、D2-40およびVEGFR-3を含むリンパ管内皮細胞マーカーの免疫染色によって明らかにできる。

などに通見られる徴候がない、など)があり、HRCTで見られる嚢胞性変化が軽度な症例で、確定診断によって治療方針の変更の可能性が低い場合は、HRCT画像所見を厳格に評価し、LAM疑いの診断(probable diagnosis)を行うことが適切な場合もある<sup>[5]</sup>。胸部放射線科専門医によるセカンドオピニオンにより、診断の信頼性をさらに高めることができる。ガイドライン作成委員は通常、LAM疑いの診断(probable diagnosis)を得た患者に対して、呼吸機能検査を経時的に行うことで疾患進行を監視する。ただし委員会では、mTOR阻害薬による薬物療法を開始する前に、HRCT所見以外の基準を加えて(表4)診断を確定する必要があるという合意があった。

## 価値観と好み

この推奨は、疾患を正しく治療する機会を失わないこと、および不適切なLAMの治療による悪影響とコストを回避することを重視している。従来の診断検査の潜在的な合併症、負担、およびコストは低く評価されている。

## CQ2：胸部HRCTでLAMに特徴的な嚢胞性変化を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない場合、患者はLAMの診断のために経気管支肺生検を受けるべきか？

### 背景

典型的胸部HRCT画像所見は、LAMを強く示唆する可能性がある<sup>[9]</sup>。多くの専門家は、HRCT画像上の特徴的な肺の嚢胞性変化とともに、結節性硬化症、血管筋脂肪腫、乳び液貯留、リンパ脈管筋腫、または血清VEGF-D値800 pg/ml以上が認められる場合、LAMと診断する<sup>[5,12]</sup>。無症状で嚢胞性変化が軽度な患者など、入念な経過観察のみを行うことが適切と考えられる場合もあるが、症状や進行のみられる患者では、治療開始前に確定的な診断を得ることが最も望まれる。胸腔鏡下外科的肺生検(VATS)は、LAMの組織病理学的確定診断を得るための標準検査と見なされている。しかし小規模後ろ向き症例集積研究では、LAMが疑われる患者の一部で経気管支肺生検が安全かつ効果的である可能性が示唆されている。

### エビデンスの要約

我々のシステムティックレビューでは、LAMの診断のための経気管支肺生検について記述した5件の症例報告<sup>[13-17]</sup>と12件の症例集積研究<sup>[18-29]</sup>を選定した。出版バイアスの可能性が高いため、症例報告は検討に含めず(良好な転帰が得られた患者が症例報告として出版される可能性が高いため)、症例集積研究のみを用いた。

LAMに関連する最大規模の症例集積研究は、108名の中国人LAM患者についての報告であった。97名の患者の診断が肺生検によってなされ、このうち49名は経気管支

肺生検によって診断された。経気管支肺生検を受けた患者の数は報告されていないが、すべての患者が経気管支肺生検を受けたと仮定すると診断率は50%であり、それより少なかった場合は診断率がより高いと考えられた。合併症の発生率も同様に報告されていなかった<sup>[29]</sup>。4件の症例集積研究より、経気管支肺生検の診断率を推定するデータが得られた<sup>[23,24,28,30]</sup>。最大の研究では、LAM Foundationに登録されたLAM患者1,000人を対象に2回のオンライン調査が実施された。LAMを疑われた当初に経気管支肺生検を受けた63名の患者のうち35名の患者(56%)でLAMが確認された。経気管支肺生検による自己申告による合併症発生率は約14%(気胸6%、出血4%、胸痛2%、肺炎2%)であった<sup>[30]</sup>。4件の症例集積研究の結果の統合結果から、LAMの疑いで経気管支肺生検を受けた81名の患者のうち48名(60%)にLAMが確認された<sup>[23,24,28,30]</sup>。注目すべきことに、いくつかの報告において、地域の病理医による最初の診断がしばしば不十分または不正確であり、LAMの専門知識を持つ病理医によって再検討された結果、LAMに修正されたとの報告が見られた。

LAMにおける経気管支肺生検の有用性に関するガイドライン作成委員会の判断は、主に小規模の症例集積研究から得た情報に基づくため、推定される診断率と合併症発生率の確信度は非常に低かった。各症例集積研究において患者のごく一部のみが経気管支肺生検を受け、ほとんどの報告で経気管支肺生検への患者選択基準が示されていないという事実によって、確信度はさらに低下した。選択バイアスによって診断率が過大評価された可能性がある。委員会は、診断率がLAMの肺病変の程度によって異なると推測した。加えて、大規模な症例集積研究の1つは患者の自己申告結果に依存していた。

### 利益

経気管支肺生検により、LAMが疑われ適切に選択された患者の50%以上でLAMの診断が得られると考えられる。経気管支肺生検による確定診断により、外科的肺生検などの侵襲的な検査を回避できる。

### 有害性

経気管支肺生検は低侵襲手技であるが、出血、気胸、または使用する薬剤の副作用を生じる可能性がある。合併症の全体的なリスクは、我々が検討した最大の症例集積研究で14%であったが<sup>[30]</sup>、一般には約2%と推定されている<sup>[31,32]</sup>。これは死亡率が1.5~4.5%、および手技関連合併症発生率が10~19%である胸腔鏡下外科的肺生検(VATS)に関連する危険性よりも大幅に低い<sup>[33-36]</sup>。理論的には、LAMなどの嚢胞性疾患の患者は、経気管支肺生検による気胸のリスクが高い可能性がある。しかし、我々のエビデンスの統合結果はこれを支持するものではなく、気胸発生率は一般集団と同等の0~6%であった<sup>[23,30]</sup>。



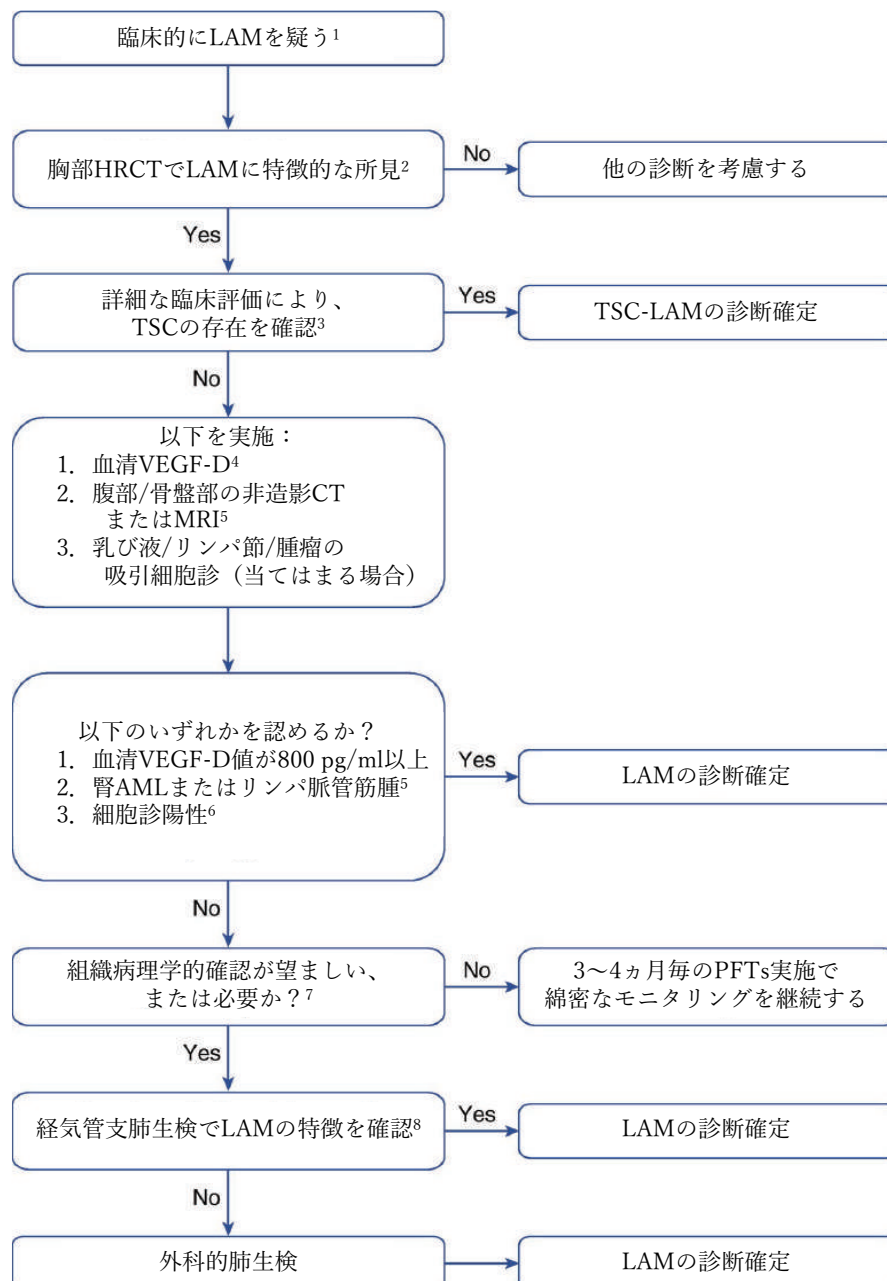
## 結論および研究機会

ガイドライン作成委員会は、推定診断率(50%)と合併症発生率(2~14%)および気管支鏡検査のコストを比較検討し、適切に選択された患者では経気管支肺生検の利点が有害性を上回ると判断した。ガイドライン作成委員会では、LAMの診断は、最も侵襲性の低い方法から最も侵襲

性の高い方法へと進むアルゴリズムに沿ったアプローチで実施する必要があると判断された(表4および図1)。

未解決の問題が多数残されている。検査が選択されなかった患者集団における経気管支肺生検の診断率は不明であり、疾患進行度と診断率の関係を今後検討される必要がある。気胸リスクをはじめとし、LAMにおける

図1. LAMに合致する病歴を有する患者のリンパ脈管筋腫症(LAM)の診断のために提案されたアルゴリズム。



このアルゴリズムは、LAMの診断を確認するための段階的で低侵襲のアプローチとして作成されている。臨床的判断に基づく修正が常に必要であり、診断の判断は個々に実施されなければならない。

AML = 血管筋脂肪腫, CT = コンピュータ断層撮影, DL<sub>CO</sub> = 一酸化炭素肺拡散能, HRCT = 高分解能CT, MRI = 磁気共鳴画像法, mTOR = mechanistic target of rapamycin, PFT = 呼吸機能検査, TSC = 結節性硬化症, VEGF-D = 血管内皮増殖因子-D.

- <sup>1</sup> 進行性に悪化する呼吸困難かつ／または気胸／乳び胸を呈する若年から中年の女性患者において、臨床的にLAMが疑われる。ほとんどのLAM患者は、PFTで閉塞性換気障害がある。一部の患者は、特に疾患経過の初期に、無症候性でPFTの結果が正常な場合がある。
- <sup>2</sup> 胸部HRCT画像に見られるLAMの特徴は、円形、境界明瞭、比較的均一な大きさの薄壁の嚢胞が、両側肺にびまん性に分布していることである。嚢胞の間に存在する肺実質は、多くの場合正常に見える。一部のLAM患者のHRCTで見られるその他の関連する特徴として、乳び胸水、気胸、乳びうっ滞を示唆するすりガラス状陰影、または多巣性微小結節性肺細胞過形成(multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia; MMPH)に特徴的な多数の微小結節影(TSC-LAM患者において)などが挙げられる。
- <sup>3</sup> TSCの診断が不確実な場合は、TSC専門施設への紹介を検討する。TSCを示唆する特徴は、以下のいずれかの存在である：爪囲線維腫、顔面血管線維腫、低色素斑、散在性小白斑、シャグリンパッチ皮斑、TSCの家族歴、痙攣発作または認知障害の病歴、または脳画像における皮質異形成、脳室上衣下結節、または脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫。TSCの臨床的疑いが低い場合、ルーチンの脳画像撮影は適応とならない。確定診断を得るためのTSCの詳細な診断基準が公開されている<sup>[65]</sup>。
- <sup>4</sup> 血清VEGF-Dは現在、シンシナティ小児病院医療センターのトランスレーショナルトライアルラボを通じてのみ、米国病理学会およびCLIA法(臨床検査室改善法: Clinical Laboratory Improvement Amendments)により認定された検査として米国で利用可能である。VEGF-D検体の適切な収集、取り扱いおよび出荷に関する詳細な手順は、ラボのWebサイトで入手できる:(www.cincinnatichildrens.org/ttds)
- <sup>5</sup> AMLの診断は通常、画像検査による腫瘍内の脂肪の存在に基づいて行うことができる。AMLの診断には、ルーチンに造影剤を使うことは必要ない、あるいは推奨されない。造影剤は、出血の可能性の評価や塞栓術の計画など、腫瘍の動脈瘤負荷やその他の血管特性を定義するのに役立つ。同様に、リンパ脈管筋腫は通常、画像上の特徴的な外観に基づいて診断することができる。
- <sup>6</sup> LAMの診断のための胸水細胞診の感度については、今後さらに調査が必要であり、特定の施設でのみ利用可能なことが多い。胸水を伴う大多数の患者では、LAMの診断は血清VEGF-Dの上昇に基づいて確立することができる。
- <sup>7</sup> 侵襲的手段を介して組織診断を確認するかどうかは、個別化して決定されるべきである。疾患が軽度で症状の少ない患者では、確定診断したとしても管理方針に変化はなく、かつある程度の診断の不確実性について患者と臨床家の双方が受け入れられるなら、LAM疑いという臨床診断のもとに定期的に経過観察することで十分かもしれない。mTOR阻害薬による薬理的治療を開始する前には、LAMの明確な診断を確立するためにあらゆる努力を払わねばならない。
- <sup>8</sup> 経気管支肺生検は、LAMにおいて50%を超える推定診断率があり、DL<sub>CO</sub>異常のようなLAMによる肺実質障害のマーカーは、診断率の増加と関連する。症例報告と小規模シリーズ研究に基づく限り、LAMにおける経気管支肺生検は安全であるように思われるが、今後さらに研究が必要である。経気管支生検が検討される症例および生検の解釈については、専門施設に相談することを勧める。

経気管支肺生検の安全性に関する情報をより理解する必要がある。異なった重症度の患者において、診断率と合併症リスクとの間の最適なバランスとなる検体採取数を決定する必要がある。LAMの診断における超音波気管支鏡ガイド下経気管支針吸引生検の使用は報告されていないが、研究で妥当な診断率と安全性情報が示された場合、縦隔リンパ節腫脹または肺門リンパ節腫脹を有するLAM患者にとって有用な選択肢となる可能性がある。最後にLAMが疑われる患者のために、経気管支肺凍結生検(クライオバイオプシー)の安全性と有効性をより良く理解する必要がある<sup>[37]</sup>。

組織診断のための肺生検(経気管支または外科的)の実施に関して、すべての患者ごとに個々に判断する必要がある。軽症で症状の乏しい一部の患者にとって、診断の不確実性が患者と臨床家に許容され、診断確定を得ても治療方針を変更する可能性が低い場合は、呼吸機能や画像による経過観察で十分な場合がある。対照的に、経気管支肺生検のサンプリングエラーの可能性を考えると、胸腔鏡下外科的肺生検は、嚢胞性病変が少ない患者により適している可能性がある。HRCTは、肺実質病変の分布

に基づいて経気管支肺生検の標的病変を定めるために利用可能である。さらに臨床家は、LAMの病理学的診断が、胸水中のLAM細胞クラスターの証明<sup>[38,39]</sup>、肺または肺外のリンパ節または腫瘍の吸引生検またはコア針生検<sup>[28,40-42]</sup>のような、より侵襲性の低い手段によって行われる場合があることを考慮に入れる必要がある。しかしながら、これらの診断手法の特徴と診断率は十分に立証されておらず、今後の検討課題である。複雑な病態の患者における診断アプローチを個々に判断するためには、LAMの専門施設に相談することを推奨する。時折、過去に採取された保存組織検体を専門の病理学者が再評価することにより、LAMの診断が明らかになり、生検が不要になることがある。例えば、気胸のためのブレブ切除から得られた肺組織または子宮摘出術からの子宮および付属器組織などである。mTOR阻害薬による薬理的治療を開始する前に、LAMを確実に診断するためのあらゆる試みを行う必要がある。

## 推奨

HRCT画像上で、LAMに特徴的な肺実質の嚢胞を認める



が、他にLAMを裏付ける所見(臨床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない患者においてLAMの確定診断が必要な場合は、外科的肺生検を行う前に、経気管支肺生検を含む診断法を提案する(条件付き推奨事項、効果推定値に対する確信度は非常に低い)。

**備考：**経気管支肺生検の利点は、外科的肺生検と比較して侵襲性の低い方法で、LAMの組織病理学的確認を行えることである。未実証であるが、経気管支肺生検による診断率は、LAMの肺病変の程度(嚢胞性変化の程度、肺拡散能(DL<sub>CO</sub>)異常、1秒量低下など)と相関している可能性があり、検査の安全性と有効性を高めるために、適切な患者の選択が必要と考えられる。LAMの専門外来に来院した24名の連続した患者における経気管支肺生検の役割を評価した最近の研究において、71%の診断率が示され、病理学的検査が陽性であった患者は陰性であった患者に比してDL<sub>CO</sub>が有意に低い結果であった<sup>[43]</sup>。経気管支肺生検を実施する前に専門施設へ相談するとともに、LAMの専門知識を持つ病理医による組織標本の再評価も受けることで、結果が偽陰性となることを避け、外科的肺生検の必要性を回避することができる。

## 価値観と好み

この推奨は、経気管支肺生検が胸腔鏡下外科的肺生検に比して低侵襲でより安価なアプローチであることによるリスクの削減とコストの節約を重視している。1回の検査により診断を確定したいという要望に重きを置かなかった。

## CQ3：LAM患者は、最初の気胸発生後に同側胸膜癒着術を受けるべきであるか、それとも再発を待ってから胸膜癒着術を受けるべきか？

### 背景

LAMは、再発性自然気胸のリスクが高いことが特徴である。この特徴に基づいて、専門委員会は、LAM患者の最初の気胸発生後に胸膜癒着術を行うことを支持した<sup>[44]</sup>。

### エビデンスの要約

我々のシステマティックレビューでは、最初の気胸後に胸膜癒着術を受けたLAM患者と気胸再発後に胸膜癒着術を受けた患者の転帰を比較した研究は特定されなかった。したがって委員会は、ガイドライン作成委員会の判断に必要な情報を提供するため、LAM患者の気胸発生率を報告した7件の症例集積研究<sup>[19,21,28,29,44-48]</sup>、および胸膜癒着術を受けた患者と受けていない患者の再発性気胸の発生率を比較した2件の観察研究<sup>[44,46]</sup>を利用した。

プールされたデータから、LAM患者1,591名のうち902名(57%)に気胸が発生したことが示された<sup>[19,21,28,29,44-48]</sup>。再発は一般的で、再発率の推定値は29～81%の範囲であったが、ほとんどがおおよそ70%であった<sup>[28,29,44,46,48]</sup>。複数

回再発することが多く、気胸経験のある患者1人あたりの再発頻度は3.2から5.0であった<sup>[21,44,45]</sup>。いくつかの観察研究によると、最初の気胸発生後に保存的治療を受けた患者の約65%が気胸を再発したのに対し、胸膜癒着術を行った患者はわずか18～32%であった<sup>[44,46]</sup>。胸膜癒着術による合併症の発生率は報告されていなかった。ガイドライン作成委員会は、LAM患者における複数回の気胸出現率が症例集積研究と小規模な観察研究から導き出されたものであるため、確信度は非常に低いとしている。

患者一人あたり複数回の気胸再発のため、気胸治療への医療費はかなりの額に上る可能性がある。ある報告では、気胸による入院期間は平均約1ヵ月であり、入院費と治療に伴う生産性低下により相当のコストを生じていたとされる<sup>[44]</sup>。

## 利益

初回気胸発生後に行う早期の胸膜癒着術は、気胸の再発リスクを低減し、それによって罹患率、負担およびコストを低減する。

## 有害性

胸膜癒着術は、疼痛と合併症の原因となる可能性のある侵襲的な手技である。将来、肺移植について検討している場合は、先に胸膜癒着術を行うことの可否を考慮に入れるべきであろう。

## 結論および研究機会

ガイドライン作成委員会は、最初の気胸発生後に胸膜癒着術を実施することによる望ましい結果(気胸再発のリスクが約30～45%低くなり、全体的な医療コストが削減されるなど)および望ましくない結果(疼痛、潜在的な合併症、将来の肺移植術への影響など)を比較検討し、結果として胸膜癒着術の実施を支持するものと結論付けた。委員会は、ほとんどのLAM患者が最終的に再発性気胸を患って胸膜癒着術を必要とするため、胸膜癒着術の望ましくない結果は回避されるのではなく単に先送りされるだけであるという事実も考慮した。

胸膜癒着術には複数の方法があり、それぞれに長所と短所がある。一般的には胸膜癒着術は、胸腔ドレーンを介した化学的胸膜癒着術や、機械的な擦過(アブレーション)、タルク散布、または胸膜切除術を用いた外科的手技によって実施される。タルクは胸膜癒着術に使用される最も一般的な癒着剤であるが、テトラサイクリン誘導体、硝酸銀、ポビドンヨードおよびブレオマイシンなどの薬剤も使用されており、成功率はさまざまである<sup>[49-51]</sup>。委員は一般的に、実地臨床において初回気胸発生時には、機械的擦過で壁側胸膜表面全体に対処することを試み、タルク散布および胸膜切除術といったより強力あるいは侵襲的アプローチは再発性および難治性気胸となった場合の選択肢として残していた。LAMの胸膜疾患の管理に

関する知識と経験は極めて重要であり、LAMの胸膜合併症に最もよく対処できるのは、LAM患者の管理について専門知識を有する胸部外科医であろう。

LAM患者における理想的な胸膜癒着術実施法は、将来の再発予防効果と、肺移植時の術中・術後合併症のリスクを最小限に抑える効果とのバランスを最適に提供できる方法であるが、明確にされていない。胸膜癒着やそれに関連した肺移植術中の合併症を予防する可能性のある、全胸膜カパーリング術などの代替手段の有効性<sup>[52]</sup>、および従来法と比較し痛みが大幅に少ない自己血による胸膜癒着術<sup>[53]</sup>などは、LAM患者において研究される必要がある。さらに、気胸を繰り返すことやLAMの長期的転帰に対する気胸の影響について、より理解を深める必要がある。mTOR阻害薬がLAM患者の有効な治療薬として認識されており、気胸発生、再発に対するmTOR阻害薬の影響と役割を評価する必要がある。

## 推奨

LAM患者において、気胸再発まで同側胸膜癒着術の施行を持ち越すのではなく、初回気胸発症後に胸膜癒着術を行うことを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対する確信度は非常に低い)。

**備考：**このアプローチは、LAM患者において自然気胸の再発率が高いことに基づいている。しかしながら、胸膜癒着術施行の最終判断および胸膜癒着術の種類(化学的または外科的)は、さまざまな管理手段について患者に説明した後、臨床家と患者がともに納得できる方法で決定されなければならない。気胸治療のための胸膜癒着術施行時の肺生検は、診断未確定の一部の患者において有用な可能性があるが、さらなるリスク(遷延性のエアリークや慢性気管支胸膜瘻の形成など)を伴う可能性があり<sup>[54]</sup>、それ以外の方法ではLAM診断基準が満たされず、組織学的診断が絶対的に必要である場合にのみ実施されるべきである。LAMの胸膜疾患の管理に精通している臨床家によって胸膜癒着術が確実に実施されるよう、あらゆる努力を払わねばならない。

## 価値観と好み

この推奨は、再発性気胸に関連する罹患率とコストの低減を重視したものである。胸膜癒着術の副作用は低く評価されている。

## CQ4：過去に胸膜処置(胸膜癒着術または胸膜切除術のいずれか)を受けたLAM患者は、肺移植の適応から除外されるべきか？

### 背景

LAMは通常進行性であり、無治療で放置すると最終的に呼吸不全に至る可能性がある。肺移植は依然として、LAMによる末期肺疾患の患者が適用できる唯一の治療法

である。移植評価のために受診するかなり多くのLAM患者が、過去に片側または両側の胸膜癒着術の実施歴を有する。これらの胸膜処置は、肺移植時の出血性合併症のリスクを高める可能性があり、一部の施設では、両側胸膜癒着術を肺移植の相対禁忌と見なしている<sup>[48]</sup>。

## エビデンスの要約

我々のシステマティックレビューでは、肺移植を受けているLAM患者を登録し、肺移植以前に胸膜癒着術または胸膜切除術を受けた患者と受けなかった患者の転帰を比較した5件の観察研究を選定した<sup>[44,55-58]</sup>。さらに5件の症例集積研究が検索されたが、これらの文献はLAMにおける肺移植の結果を示しているものの、過去の胸膜への処置を受けた患者と受けなかった患者の転帰は比較されていなかった<sup>[59-63]</sup>。これらの症例集積研究のうちの2件は英語以外の言語による出版物であったため検討対象には含まれなかった<sup>[62,63]</sup>。

観察研究は、肺移植を受けたLAM患者182名が含まれていた。内訳は、片側胸膜癒着術を受けた患者31名(17%)、両側胸膜癒着術を受けた患者55名(30%)、片側胸膜切除術を受けた患者10名(5%)、両側胸膜切除術を受けた患者7名(4%)、および過去に胸膜手術を受けたことがない患者79名(43%)である。過去に胸膜手術を受けた患者は、術中または術後の出血を起こす可能性が高かった(48% vs. 7%, 相対リスク6.46, 95%CI 2.44~17.11)<sup>[44,56,57]</sup>。また、そのような患者は胸膜癒着を起こしやすい傾向があった(65% vs. 46%, 相対リスク1.42, 95%CI 0.96~2.12)<sup>[55,56,58]</sup>。しかしながら、入院期間<sup>[44]</sup>、肺機能<sup>[58]</sup>、死亡率<sup>[58]</sup>、または胸水発生リスク<sup>[58]</sup>に有意差はなかった。データは小規模な観察研究から得られたものであるため、ガイドライン作成委員会はこれらの推定結果に対する確信度は非常に低かった。

一般的な肺疾患患者について、国際心肺移植学会ガイドライン委員会は、近年、胸膜癒着術を肺移植の禁忌と見なさないこと、および将来移植レシピエントなりうる気胸患者は、将来の移植適応に影響を与えることを過度に懸念することなく、現時点での最善の治療が受けられるべきと推奨した<sup>[64]</sup>。ただし、過去に両側胸膜癒着術を受けた患者の移植に関連するリスクは、この合意文書では直接的に言及されなかった。

## 利益

過去に胸膜処置を受けたLAM患者に肺移植実施を許容することにより、肺機能の改善や生存率の向上など、末期呼吸器疾患患者が肺移植により得られうるすべての恩恵をLAM患者は受けられる<sup>[55]</sup>。

## 有害性

過去の胸膜処置は、術中および術後出血のリスクを高め、手術時間を延長するが、他のアウトカムに関しては

過去に胸膜処置を受けていない患者に見られるものと同  
等である。

## 結論および研究機会

ガイドライン作成委員会は、患者に肺移植を検討する  
ことによる望ましい結果(希望(hope)と、移植による肺機  
能の改善と生存率の向上など)および望ましくない結果(術  
中および術後の出血リスク)を比較検討し、結果として肺  
移植を支持するものと結論付けた。委員会の考えの中に  
は、「望ましくない結果は一般に短期的で、致命的となる  
ことは稀である一方、潜在的な利益はより長期に持続的  
で、救命的である」、という視点が含まれた。

LAMへの肺移植に関して残される疑問は、片肺移植と両  
肺移植後の転帰の違いである。この問いは特に重要であり、  
片肺移植後の転帰に違いがないならば、片側胸膜癒着術後  
の患者が選択的に反対側の片肺移植を受けることにより、  
移植に関連した出血性合併症を回避出来る可能性がある。

## 推奨

過去の片側または両側の胸膜処置(胸膜癒着術または胸  
膜切除術など)は、LAM患者における肺移植の禁忌とは見  
なさないことを提案する(条件付き推奨、効果推定値に対  
する確信度は非常に低い)。

**備考：**胸膜癒着術の既往歴のある患者への肺移植手術は  
困難な場合がある。過去に胸膜処置(胸膜癒着術または胸  
膜切除術)を受けた患者は、難しい胸膜剥離操作に精通し  
た肺移植チームに紹介する必要がある。

## 価値観と好み

この推奨は、肺移植の利点を重視し、外科的合併症を  
低く評価したものである。

## 結論

ガイドライン作成委員会は、包括的なエビデンスの統  
合により、益と負荷、副作用およびコストとのバランス、  
エビデンスの質、実現可能性、およびさまざまな介入の  
適応に関する判断を提示した。胸部HRCTでLAMに特徴  
的な嚢胞性変化を認めるが、他にLAMを裏付ける所見(臨  
床的、放射線学的、または血清学的所見)を伴わない女性  
において、HRCT所見のみに基づいてLAMの臨床診断を行  
わないことを条件付きで推奨した。同様の場合において、  
診断法として経気管支肺生検を検討することを条件付き  
で推奨した。また、気胸の再発を待たずに最初の気胸発  
症後に胸膜癒着術を行うことを条件付きで推奨し、胸膜  
癒着術実施歴を理由に肺移植適応から除外しないことを  
条件付きで推奨した。強い推奨を裏付けるに足る効果推  
定値への十分な確信度は得られていないため、LAM患者  
の治療方針の決定を行う臨床家は、個々に判断を下す必  
要がある。

本公式診療ガイドラインは、ATS臨床課題委員会の臨時小  
委員会によって作成された。

文書作成グループのメンバーは次のとおりである。

FRANCIS X. MCCORMACK, M.D. (共同委員長)

JOEL MOSS, M.D., PH.D. (共同委員長)

NISHANT GUPTA, M.D., M.S.

GERALDINE A. FINLAY, M.D.

ROBERT M. KOTLOFF, M.D.

CHARLIE STRANGE, M.D.

KEVIN C. WILSON, M.D.

小委員会のメンバーは次のとおりである。

FRANCIS X. MCCORMACK, M.D. (共同委員長)

JOEL MOSS, M.D., PH.D. (共同委員長)

THOMAS V. COLBY, M.D.

VINCENT COTTIN, M.D.

GREGORY P. DOWNEY, M.D.

GERALDINE A. FINLAY, M.D.

NISHANT GUPTA, M.D., M.S.

MEILAN K. HAN, M.D.

YOSHIKAZU INOUE, M.D., PH.D.

SIMON R. JOHNSON, M.D.

ROBERT M. KOTLOFF, M.D.

CRISTOPHER A. MEYER, M.D.

JAY H. RYU, M.D.

STEVEN A. SAHN, M.D.

KUNIAKI SEYAMA, M.D., PH.D.

KAREN SMITH, M.L.S.

CHARLIE STRANGE, M.D.

ANGELO M. TAVEIRA-DASILVA, M.D., PH.D.

KATHRYN A. WIKENHEISER-BROKAMP, M.D., PH.D.

KEVIN C. WILSON, M.D.

LISA R. YOUNG, M.D.

**著者のCOI開示：**F.X.M.はリンパ脈管筋腫症の診断における  
VEGF-Dの使用に関する特許を保有している。また、LAM  
Therapeuticsのコンサルタント、および武田薬品のデータお  
よび安全性監視委員会委員を務めている。V.C.は、Sanofi-  
Aventis U.S.社の講師、およびPromedior社のデータおよ  
び安全性監視委員会委員を務めた。また、ベーリンガー  
インゲルハイムインターナショナル社、F.ホフマンラロシュ  
社、ノバルティス社の講師およびコンサルタントを務め、旅  
行費用の支援を受けた。ギリアド・サイエンシズ社から審  
査委員として謝礼金を受け取った。彼の配偶者は、米国サ  
ノフィ・アベンティス社の株式、ストックオプション、また  
はその他の所有権を所有している。M.K.H.は、ノバルティ  
スファーマ社の講演者およびコンサルタントを務め、同社  
から研究支援を受けた。アストラゼネカ社、ベーリンガー  
インゲルハイムインターナショナル社、グラクソスミスクラ  
イン社、およびサノビオン社のコンサルタントを務めた。ま



た、バーリンガーインゲルハイムインターナショナル社の講師を務めた。S.R.J.は、ファイザー社の諮問委員会委員を務め、LAM Therapeutics社から研究支援を受け、ノバルティス社の講師を務めた。S.A.S.は、InterMune社の運営委員会委員を務め、Actelion社、Arresto社、Celgene社およびGilead社の臨床試験担当医師を務めた。C.S.は、アストラゼネカファーマシューティカルズ社のコンサルタントおよびArrowhead Pharmaceuticals社のデータ安全および監視委員会委員を務め、Adverum社、CSL Behring社、Novartis社、Pulmonx社、およびShire社から研究支援を

受けた。BTGインターナショナル社のコンサルタントおよび諮問委員会委員を務め、同社から研究支援を受けた。またGrifolsTherapeutics社のコンサルタントを務め、同社から研究支援を受けた。アベオナ社の株式、ストックオプション、またはその他の所有権を所有している。J.M., T.V.C., G.P.D., G.A.F., N.G., Y.I., R.M.K., C.A.M., J.H.R., K. Seyama, K. Smith, A.M.T.-D., K.A.W.-B., K.C.W. および L.R.Y.からは、関連する商業的利益の報告はない。

## [参考文献 References]

- McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, et al.; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:748–761.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395–400.
- Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401–406.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, et al.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14–26.
- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, et al.; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595–1606.
- Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, Sherrick A. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1507–1512.
- Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Akira M, Ichikado K, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:827–835.
- Gupta N, Meraj R, Tanase D, James LE, Seyama K, Lynch DA, Akira M, Meyer CA, Ruoss SJ, Burger CD, et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J* 2015;46:1196–1199.
- Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AE, Hansell DM. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology* 2009;251:566–573.
- Araki T, Nishino M, Gao W, Dupuis J, Putman RK, Washko GR, Hunninghake GM, O'Connor GT, Hatabu H. Pulmonary cysts identified on chest CT: are they part of aging change or of clinical significance? *Thorax* 2015;70:1156–1162.
- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010;138:674–681.
- Andrews SM, Avik EL, Evans T. Interstitial infiltrates on computed tomography of the chest in a hispanic patient due to lymphangioleiomyomatosis diagnosed during the second trimester of pregnancy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A6731.
- Chen F, Bando T, Fukuse T, Omasa M, Aoyama A, Hamakawa H, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Hanaoka N, et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after living-donor lobar lung transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:3151–3153.
- Guinee DG Jr, Feuerstein I, Koss MN, Travis WD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: diagnosis based on results of transbronchial biopsy and immunohistochemical studies and correlation with high-resolution computed tomography findings. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:846–849.
- Seon CP, Byung HP, Sang YS, Han HJ, Kyung SC, Jun CP, Jeong J, Ji EK, Moo SP, Se KK, et al. A case of lymphangioleiomyomatosis presenting as a lung mass. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2007;63: 289–293.
- Sindhvani G, Shirazi N, Sodhi R, Raghuvanshi S, Rawat J. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without 'idiopathic pulmonary fibrosis pattern' on HRCT scan: experience from a tertiary care center of North India. *Lung India* 2015;32:453–456.
- Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JT, Tomasian A. Lymphangioleiomyomatosis: physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:977–995.
- Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323: 1254–1260.
- Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi GM. Transbronchial biopsy in lymphangioleiomyomatosis of the lung. *HMB45 for diagnosis. Am J Surg Pathol* 1993;17:1092–1102.
- Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999;115:1041–1052.
- Harari S, Barberis M, De Juli E, Colombo F, Cimino G, Sabolla L, Soresi E. The diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM) and histiocytosis X (Hx) need to be histologically proven?

- Chest 1996;110:4:1685–1725.
23. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2012;106:1286–1292.
  24. Naalsund A, Johansen B, Foerster A, Kolbenstvedt A. When to suspect and how to diagnose pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respirology* 1996;1:207–212.
  25. Park HY, Nam HS, Chung MP, Jeong SH, Kim YJ, Cha SI, Kim YW, Park JS, Uh ST, Park CS, et al. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients. *J Korean Med Sci* 2010;25:1182–1186.
  26. Seyama K, Kira S, Takahashi H, Ohnishi M, Kodama Y, Dambara T, Kobayashi J, Kitamura S, Fukuchi Y. Longitudinal follow-up study of 11 patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: diverse clinical courses of LAM allow some patients to be treated without anti-hormone therapy. *Respirology* 2001;6:331–340.
  27. Ueng SH, Liu HP, Wu YC, Tsai YH, Lin HC, Lin MC, Lim KE, Huang SF. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinicopathological analysis of ten cases. *Chang Gung Med J* 2004;27:201–209.
  28. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321–33.
  29. Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China. *Respir Med* 2010;104:1521–1526.
  30. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, Byrnes S, McCormack FX. Utility of transbronchial biopsy in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Front Med* 2012;6:395–405.
  31. Rittirak W, Sompradeekul S. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided transbronchial lung biopsy in non-endobronchial lung lesion. *J Med Assoc Thai* 2007;90:68–73.
  32. Ost DE, Ernst A, Lei X, Kovitz KL, Benzaquen S, Diaz-Mendoza J, Greenhill S, Toth J, Feller-Kopman D, Puchalski J, et al.; AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions: results of the AQuIRE registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:68–77.
  33. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, Shrager JB. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1140–1144.
  34. Lieberman S, Gleason JB, Ilyas MIM, Martinez F, Mehta JP, Savage EB. Assessing the safety and clinical impact of thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OC57–OC59.
  35. Nguyen W, Meyer KC. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease: a review of the literature and recommendations for optimizing safety and efficacy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30:3–16.
  36. Durheim MT, Kim S, Gulack BC, Burfeind WR, Gaissert HA, Kosinski AS, Hartwig MG. Mortality and respiratory failure after thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2017;104:465–470.
  37. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology* 2014;19:683–688.
  38. Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, Hayashi T, Gunji Y, Kunogi M, Akiyoshi T, Takahashi K, Suda K, Seyama K. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioleiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Acta Cytol* 2009; 53:402–409.
  39. Hiram M, Atsuta R, Mitani K, Kumasaka T, Gunji Y, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K, Seyama K. Lymphangioleiomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangioleiomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion. *Intern Med* 2007;46:1593–1596.
  40. Hecimovic A, Jakopovic M, Pavlis G, Jankovic M, Vukic-Dugac A, Redzepi G, Brcic L, Samarzija M, Gupta N. Successful treatment of pulmonary and lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis with sirolimus. *Lymphology* 2015; 48:97–102.
  41. Kebria M, Black D, Borelli C, Modica I, Hensley M, Chi DS. Primary retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:528–532.
  42. Słodkowska J, Patera J, Breborowicz J, Jarzemska A, Korzeniewska-Kosela M, Siemiatkowska K, Radzikowska E, Przybylski G, Kozłowski W. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis presented as the asymptomatic retroperitoneal tumours—two cases report. *Pol J Pathol* 2006;57:205–207.
  43. Koba T, Arai T, Kitaichi M, Kasai T, Hirose M, Tachibana K, Sugimoto C, Akira M, Hayashi S, Inoue Y. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: a report of 24 consecutive patients. *Respirology* [online ahead of print] 28 Sept 2017; DOI: 10.1111/resp.13190.
  44. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, Maurer J, McCormack FX, Sahn SA. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006;129:1274–1281.
  45. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, et al.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105–111.
  46. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052–1057.
  47. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:527–533.
  48. Young LR, Almoosa KF, Pollock-Barziv S, Coutinho M, McCormack FX, Sahn SA. Patient perspectives on management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2006; 129:1267–1273.
  49. Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 1989;44:627–630.
  50. Paschoalini MdaS, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, Light RW. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005;128:684–689.
  51. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Efficacy and safety of iodopovidone in chemical pleurodesis: a meta-analysis of observational studies. *Respir Med* 2006;100:2043–2047.
  52. Kurihara M, Mizobuchi T, Kataoka H, Sato T, Kumasaka T, Ebana H, Yamanaka S, Endo R, Miyahashira S, Shinya N, et al. A total pleural covering for lymphangioleiomyomatosis prevents pneumothorax recurrence. *Plos One* 2016;11:e0163637.
  53. Manley K, Coonar A, Wells F, Scarci M. Blood patch for persistent air leak: a review of the current literature. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:333–338.



54. Cundiff WB, McCormack FX, Wikenheiser-Brokamp K, Starnes S, Kotloff R, Benzaquen S. Successful management of a chronic, refractory bronchopleural fistula with endobronchial valves followed by talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:490–491.
55. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:1275–1280.
56. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quétant S, Leroy-Ladurie F, Guillemain R, Philit F, Dauriat G, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008;86:515–520.
57. Machuca TN, Losso MJ, Camargo SM, Schio SM, Melo IA, Hochegger B, Felicetti JC, Camargo JJ. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: single-center Brazilian experience with no chylothorax. *Transplant Proc* 2011;43:236–238.
58. Sakamoto J, Chen F, Chaparro C, Karolak W, Yasufuku K, De Perrot M, Pierre A, Singer LG, Hutcheon M, Waddell T, et al. Impact of pre-transplant pleurodesis in the outcome after lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:S289–S290.
59. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2004;23: 301–308.
60. Collins J, Müller NL, Kazerooni EA, McAdams HP, Leung AN, Love RB. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. *Radiology* 1999;210:325–332.
61. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Reynaud-Gaubert M, Stern M, Speich R, Boehler A. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1–7.
62. Adachi K, Kurosawa S, Wagatsuma T, Kameyama E. Seventeen cases of lung transplantations for lymphangioleiomyomatosis [in Japanese]. *Masui* 2012;61:1239–1244.
63. Ansótegui Barrera E, Mancheño Franch N, Peñalver Cuesta JC, Vera-Sempere F, Padilla Alarcón J. Lung transplantation in sporadic lymphangioleiomyomatosis: study of 7 cases [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2013;141:349–352.
64. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1–15.
65. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:243–254.

## 第二部



# 目 次

1 リンパ脈管筋腫症 (LAM) とは	49
1.1 概要	49
1.2 分類・病因	49
2 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の疫学	53
2.1 患者数・好発年齢・性差	53
2.2 臨床経過と予後	54
3 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の病態	61
3.1 LAMにおけるシグナル伝達経路	61
3.2 LAM細胞の起源	61
3.3 LAM細胞クラスターとリンパ管新生	61
3.4 肺における組織破壊と嚢胞形成	62
3.5 女性ホルモンの役割	62
3.6 腎血管筋脂肪腫	63
4 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の診断	65
4.1 診断基準	65
4.1.1 国際診療ガイドライン：ATS/JRSガイドラインの診断基準	65
4.1.2 厚生労働省指定難病認定基準(診断基準)	65
4.2 鑑別診断	70
4.3 検査	72
4.3.1 画像診断	72
4.3.2 病理診断	74
4.3.3 血液検査	77
5 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の重症度分類	79
6 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療	81
6.1 概要	81
6.2 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の薬物治療法	81
6.2.1 mTOR阻害薬	81
6.2.2 ホルモン療法, ドキシサイクリン, その他の薬剤	85
6.2.3 吸入気管支拡張薬	88

6.3	合併する病態の治療	90
6.3.1	気胸	90
6.3.2	腎血管筋脂肪腫	91
6.3.3	乳び胸水, 乳び腹水	93
6.3.4	肺高血圧	93
6.4	肺移植	94
6.5	栄養療法・生活指導等	96
6.5.1	栄養療法・生活指導	96
6.5.2	妊娠・出産に関する注意	97
6.6	酸素療法・呼吸管理・リハビリテーション等	99
6.6.1	酸素療法	99
6.6.2	リハビリテーション	99
6.6.3	呼吸管理	99
7	リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する情報について	101
7.1	難病認定について	101
7.2	難病情報センター等の各種情報	102



# 1

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) とは

### 1.1 概要

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangioleiomyomatosis : LAM) はほぼ成人女性にのみ発症する希少疾患であり、両肺びまん性に多発性嚢胞を生じるほか、腹部のリンパ脈管筋腫、乳び胸水または腹水、腎臓を主とした血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma : AML) などを行うことのある全身性疾患である<sup>[1,2]</sup>。肺の嚢胞性破壊が緩徐に進行し呼吸機能低下を生じるが、進行速度には個人差がみられる。また、肺病変の進行度によらず気胸の合併が多くみられ、繰り返しの再発や難治性気胸が治療課題となることも経験される。

本症は、1918年に遺伝性疾患である結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC) の患者において、1937年に明らかな遺伝性疾患のない患者において、それぞれはじめて報告されたとされる<sup>[1]</sup>。本邦において検索しうるものは1970年、剖検例を含む3症例の報告である<sup>[3]</sup>。長らく原因不明のびまん性嚢胞性肺疾患と認識され、症例集積研究を中心に病態が探られた<sup>[3-14]</sup>。近年の細胞生化学分野の発展とLAM病変からの遺伝子異常の検出によって<sup>[15,16]</sup>、LAMは緩徐進行性、低悪性度の転移性腫瘍と認識され<sup>[1,17]</sup>、WHO分類では血管周囲類上皮細胞腫瘍 (perivascular epithelioid cell tumor : PEComa) のグループに分類されている<sup>[18]</sup>。PEComaはまれな間葉系腫瘍で通常は良性であり、筋原性マーカーとメラノサイトマーカーをともに発現する特徴をもつ<sup>[19]</sup>。LAMでは肺内やリンパ系病変において異常な平滑筋様細胞 (LAM細胞) の浸潤と増殖が観察される。LAM病変に発現しているマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase : MMP) やリンパ管増殖因子は肺の嚢胞性破壊やリンパ系病変の進展に関与していると考えられている<sup>[17]</sup>。臨床的にはTSCの部分症としてみられるTSC-LAMとTSCを伴わない孤発性LAM (sporadic LAM) とに分類される。

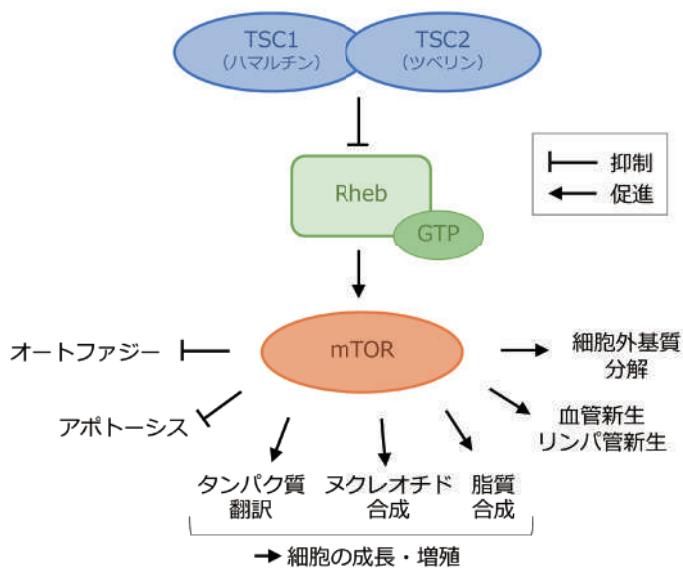
遺伝子異常から引き起こされるmTOR (mechanistic target of rapamycin) の過剰な活性化がLAMの病態に関わっていることが明らかとなり、mTOR阻害薬の臨床試験へと進展し<sup>[20-22]</sup>、LAMに対する初の特異的治療薬として本邦において2014年にシロリムスが薬事承認された。LAMの病態に作用しうる複数の新たな治療ターゲットも想定されており、研究が進められている<sup>[2]</sup>。

### 1.2 分類・病因

LAMはTSC-LAMと孤発性LAMの2つのパターンに分類される。TSCはTSC1遺伝子またはTSC2遺伝子のいずれかの機能喪失型変異により発症する常染色体顕性 (優性) 遺伝性疾患であり、てんかん、神経発達症、皮膚や脳をはじめとした全身の過誤腫を特徴とする<sup>[23-25]</sup>。TSC1 (遺伝子座9q34) とTSC2 (遺伝子座16p13.3) がコードする蛋白質はそれぞれハマルチン (hamartin) とツベリン (tuberin) と呼ばれ、2つの蛋白質は複合体を形成してGTP (guanosine triphosphate) 結合蛋白であるRheb (Ras homolog enriched in brain) を抑制することによってmTORの活性を抑制している (図1)。TSCに発生したLAM病変や各種の過誤腫性病変において、TSCの野生型対立遺伝子の欠失と捉えられるヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity : LOH) が確認され、Knudsonの2ヒットモデル<sup>[26]</sup>に一致する腫瘍性変化と考えられる。すなわち、TSC1またはTSC2のいずれかにおいて、生殖細胞系列変異 (germline mutation, first hit) に加えて野生型対立遺伝子の体細胞変異 (somatic mutation, second hit) が生じ、両対立遺伝子が不活化することにより、ツベリン/ハマルチン蛋白質複合体の機能が損なわれ、mTORの過剰な活性を生じると考えられる。

これに対して孤発性LAMはTSC遺伝子の生殖細胞系列変異を持たず、遺伝性はないと考えられている<sup>[27,28]</sup>。

図1. TSC遺伝子産物とmTOR



TSC1とTSC2がコードする蛋白質は複合体を形成してmTORを抑制する. TSC1とTSC2のいずれかの機能喪失からmTORの過剰な活性を生じることにより, 細胞の過剰な成長や増殖などを引き起こす.

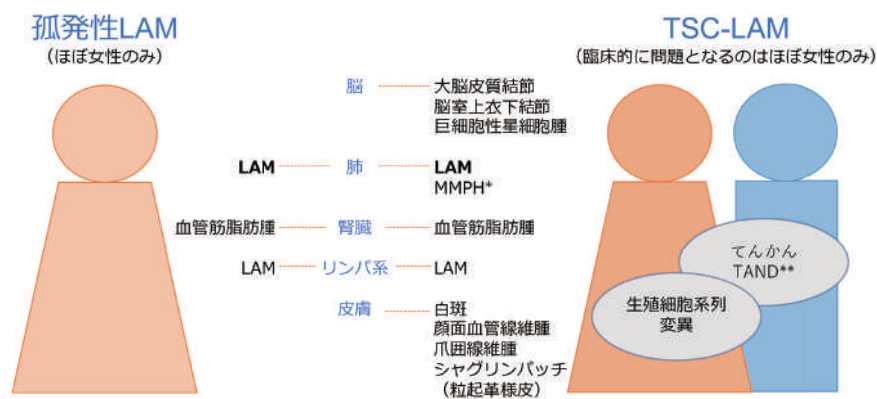
Rheb: Ras homolog enriched in brain  
GTP: guanosine triphosphate  
mTOR: mechanistic target of rapamycin

孤発性LAMではTSC2変異のみ報告されており, TSC2の両対立遺伝子に体細胞変異が生じることによって発症すると考えられている<sup>[17]</sup>. 孤発性LAMとTSC-LAMに伴うことのある病変の比較を図2へ示す.

孤発性LAMの同一症例の肺病変と腎AMLとから同一の遺伝子変異が検出され, 共通の遺伝的起源が示唆されたほか<sup>[16]</sup>, LAM症例の移植肺への再発の報告などによりLAMの転移性が裏付けられている<sup>[29,30]</sup>. 一方で, LAM細胞の起源は確定されていない.

LAMは1つの遺伝子の機能喪失からLAM細胞の様々な特徴を説明しうる, 腫瘍の簡潔なモデルとの見方がなされている<sup>[17]</sup>. すなわち, TSC1またはTSC2のいずれかの機能喪失からmTORの過剰な活性を生じることにより, 細胞の過剰な成長と増殖につながるシグナルや代謝変化, リンパ管の誘導, 組織破壊といった作用を引き起こす経路が明らかになってきている(図1).

図2. 孤発性LAMとTSC-LAMに伴いうる病変の比較



\* MMPH: multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia

\*\* TAND: TSC-associated neuropsychiatric disorders (TSC関連精神神経障害)

## [参考文献]

1. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* 2012;122:3807-16.
2. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313-1327.
3. 山中 晃, 斎木茂樹. びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症－慢性閉塞性肺疾患鑑別のために－. *肺と心*. 1970;17:171-81.
4. Frack MD, Simon L, Dawson BH. The lymphangioleiomyomatosis syndrome. *Cancer* 1968;22:428-37.
5. Collard M, Fievez M, Godart S, Toussaint JP. The contribution of lymphangiography in the study of diffuse lymphangioleiomyomatosis. Report of a case with anatomic observations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;102:466-70.
6. Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A 3rd. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;120:832-50.
7. Lieberman J, Agliozzo CM. Intrapleural nitrogen mustard for treating chylous effusion of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Cancer* 1974;33:1505-11.
8. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975;79:348-82.
9. Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JT, et al. Lymphangioleiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:977-95.
10. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:1254-60.
11. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):527-33.
12. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999;115:1041-52.
13. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321-37.
14. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55: 1052-7.
15. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangioleiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:810-5.
16. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6085-90.
17. Krymskaya VP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: A Monogenic Model of Malignancy. *Annu Rev Med* 2017;68:69-83.
18. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al.; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
19. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Gobbo S, Zamboni G, Chilosi M, et al. Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:33-40.
20. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.
21. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al.; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-606.
22. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1912-22.
23. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
24. Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 2017;241:219-25.
25. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021;123:50-66.
26. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:157-62.
27. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, Smolarek T, Au KS, Northrup H, et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Med Genet* 2000;37:55-7.
28. Fujita A, Ando K, Kobayashi E, Mitani K, Okudera K, Nakashima M, et al. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis tissues by deep sequencing. *Hum Genet* 2016;135:61-8.

29. Karbowiczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:976-82.
30. Bittmann I, Rolf B, Amann G, Löhns U. Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003;34:95-8.

## 2

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) の疫学

### 2.1 患者数・好発年齢・性差

海外7か国からのデータをもとに計算されたLAMの有病率は女性100万人あたり3.4~7.8人と報告されているが、国や地域によってばらつきがみられ未診断の患者も多いと推測されている<sup>[1]</sup>。本邦においてLAMは指定難病に含まれ、重症度Ⅱ以上または高額な医療の継続を要する場合が医療費助成の対象となるが、令和2年度のLAMの医療費助成受給者証所持者数は全国で885人であった。男女の内訳は公表されていないが、特定疾患から指定難病へ移行する最後の年である平成26年度の公表結果ではLAM患者の99.9%が女性であり、女性患者の割合を同じと仮定して計算すると国内における女性100万人あたりのLAM患者は13.6人となる。受給者証を持たない患者も含めるとさらに高い有病率が見込まれる。なお、LAMが特定疾患となった翌年にあたる平成22年度のLAMの受給者証所持者数は335人であり、10年間で倍以上に増えたことになる。国内において疾患の認知度が高まったことは大きな要因ではないかと考えられる。

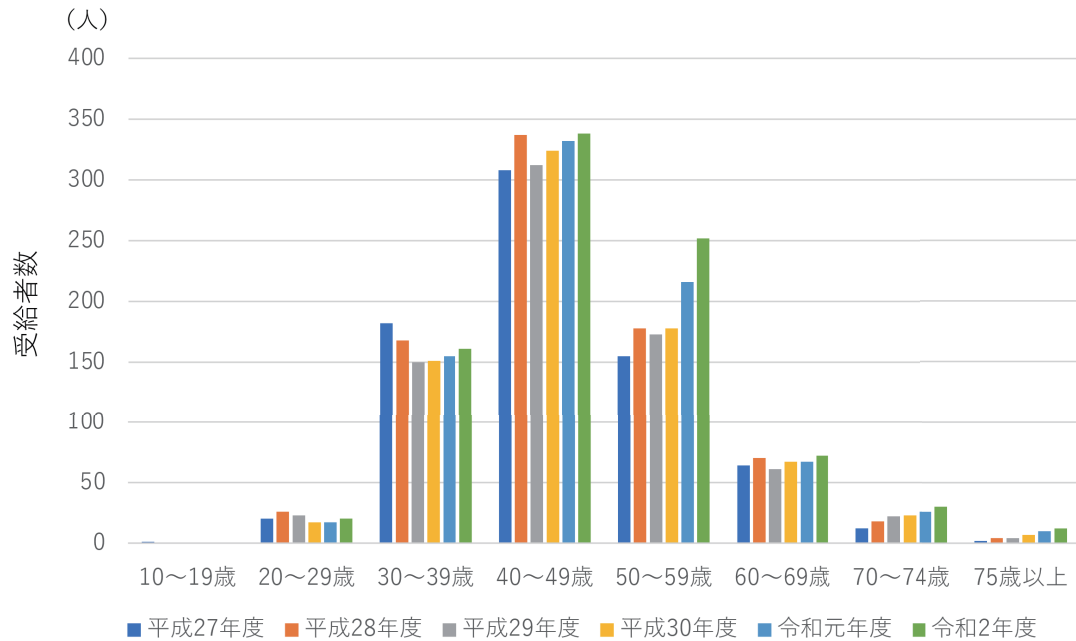
TSCの発症頻度は男女差なく出生児の6000人に1人、有病率は10万人あたり7~12人、国内における有病率は人口1万人に1人の割合と報告されている<sup>[2-4]</sup>。女性TSC患者のCT画像上LAMに一致する嚢胞性変化を認める頻度が26~54%である<sup>[5-11]</sup>ことから推測されるTSC-LAMの有病率は、LAMの疫学調査結果(TSC-LAMはLAM全体の1~2割)を大きく上回ることであり、未診断のTSC-LAM患者が多く存在する可能性が示唆される。

LAMは妊娠可能な年齢の女性に発症するとされ<sup>[12]</sup>、男性または小児の報告はごくまれである。臨床的にTSCを認めない男性の孤発性LAM症例の報告は海外で2例確認されるが<sup>[13,14]</sup>、うち1例はその後の病理学的検討により診断から除外された<sup>[15]</sup>。加えて、比較的最近ではTSCのモザイク変異により発症したと考えられる男性孤発性LAMの症例報告がみられる<sup>[16]</sup>。男性TSC-LAMの症例報告は数件みられるほか<sup>[17-21]</sup>、男性TSC患者の10~38%に肺のCT画像でLAMに一致する嚢胞性変化を認めたが、嚢胞性変化の程度や臨床所見は軽度であったとされる<sup>[8,9,22]</sup>。女性TSC患者の肺に嚢胞性変化を認めた割合は上述の通りで、多くは成人を対象とした調査であるが、15歳以上の女性TSC患者を対象に肺のCT画像を評価した報告において、20歳以下の27%にLAMを示唆する4個以上の嚢胞を認め、年齢とともに嚢胞を認める頻度が上昇したとされる<sup>[10]</sup>。文献上確認できる最も若い症例は12歳である<sup>[23]</sup>。国内において平成28年度~令和2年度におけるLAMの指定難病医療費受給者はすべて20歳以上である(図1)。



図1. LAMの指定難病受給者の年齢分布

(参照：難病情報センター“特定医療費(指定難病)受給者証所持者数” <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>)



## 2.2 臨床経過と予後

### 1) 全体像

LAMの多くは30～40歳代で診断される<sup>[24-32]</sup>。労作時息切れ、咳、喘鳴などの呼吸器症状、または気胸が初発症状となることが多いほか、胸部CT画像により偶然診断された症例や腹部合併症を契機に診断された症例がある<sup>[25,33]</sup>。平成28年度の指定難病臨床調査個人票データから得られた症状、臨床背景、合併症、治療の頻度を図2～4に示す<sup>[22]</sup>。

図2. 平成28年度指定難病データ(404人)からの症状頻度

(文献22より引用改変)<sup>[22]</sup>

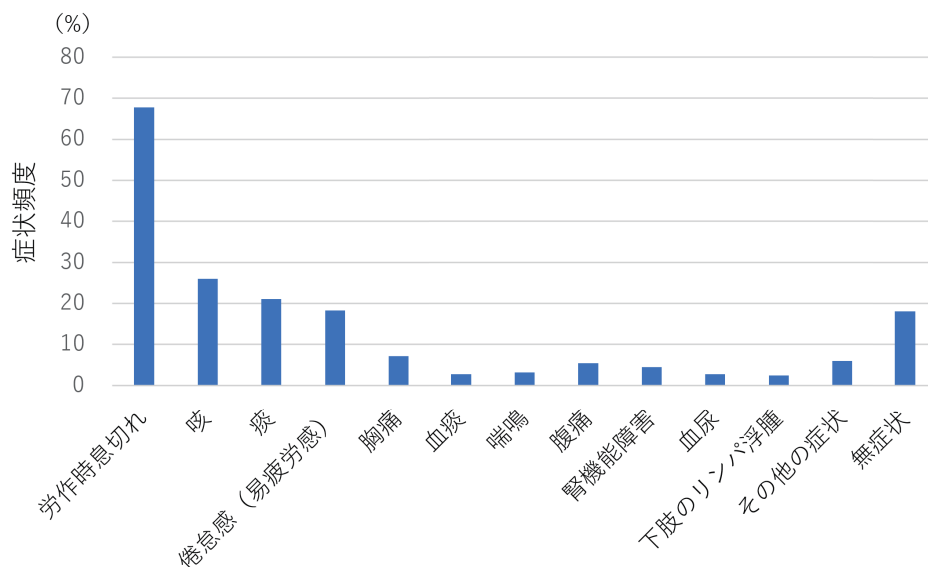


図3. 平成28年度指定難病データ(404人)からの臨床背景と合併症頻度

過去1年以内の胸部または腹部画像検査を対象とした調査であり、回答率は胸部所見65%、腹部所見47~49%。  
(文献22より引用改変)<sup>[22]</sup>

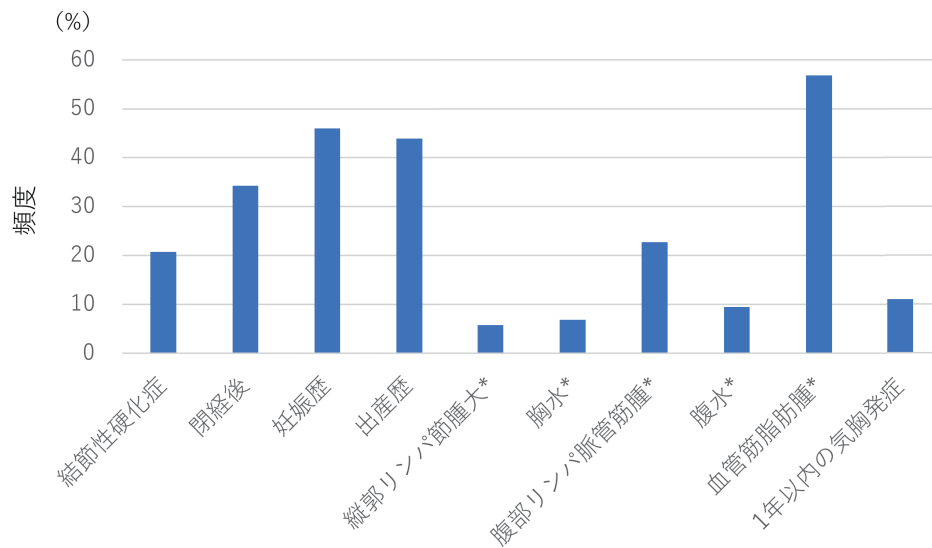
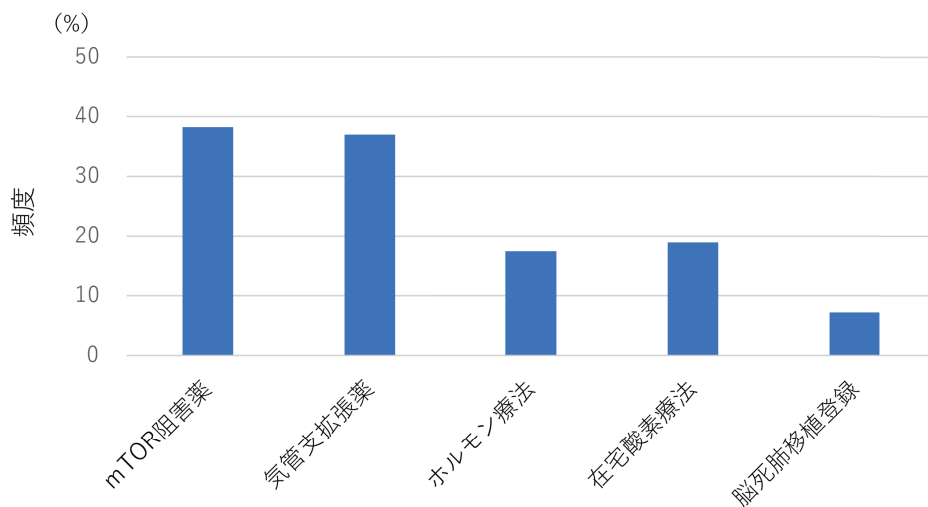


図4. 平成28年度指定難病データ(404人)からの治療頻度

(文献22より引用改変)<sup>[22]</sup>



肺の嚢胞性破壊は緩徐に進行して経年的に呼吸機能が低下することが多いが、比較的急な進行により呼吸不全に至る場合から、長期間にわたって軽症のまま安定している場合まで個人差がみられる。最も頻度の高い呼吸機能検査異常は気流閉塞と肺拡散能低下である<sup>[33-36]</sup>。1秒量の年間減少量の平均は58~118mlと報告によって差がみられ<sup>[37-43]</sup>、個人差が大きいことも指摘されている<sup>[38,41,43]</sup>。閉経前では閉経後に比して呼吸機能低下の速度が大きく<sup>[37,41,44]</sup>、年齢の上昇に伴って1秒量の低下速度が小さくなったとも報告され<sup>[41]</sup>、長期の前向き研究において閉経前患者の1秒量の年間減少量は平均118ml、閉経後患者では平均74mlであった<sup>[37]</sup>。診断年齢が高いほど1秒量の年間減少量は小さかったとも報告されている<sup>[37]</sup>。また、一部の患者は妊娠中に呼吸器症状の悪化を経験し<sup>[28,34]</sup>、妊娠は呼吸機能の低下を加速させる可能性があるほか<sup>[45,46]</sup>、エストロゲン

製剤の使用がLAMの進行に関連した報告もみられている<sup>[47-50]</sup>。

## 2) 気胸

LAMの経過中、半数以上が気胸を経験し、うち7割以上に再発を認め、1人あたりの平均気胸回数は3.5～4.4回と報告されている<sup>[38,51]</sup>。平成28年度の指定難病データからの集計によると、過去1年間に気胸を発症した患者は登録LAM患者の11%であった<sup>[24]</sup>(図3)。気胸を発症する年齢の中央値は31～37歳、それ以上では加齢または閉経によって気胸リスクが低下すると報告されているほか<sup>[52]</sup>、LAMと診断された時期または診断後の妊娠中において気胸発症率が高い傾向が報告されている<sup>[45,46]</sup>。

## 3) 血管筋脂肪腫(AML)

AMLは血管・平滑筋・脂肪成分からなる良性腫瘍で、LAMと同様にPEComaのグループに分類される。孤発例としてみられることがあるほかTSCまたはLAMに合併することがある<sup>[53]</sup>。通常は腎臓に発症するが、肝臓やその他の臓器でもみられることがある。腎AMLはTSC-LAMの9割程度、孤発性LAMの3～4割に認める<sup>[34,54,55]</sup>。AMLの増大にともなって疼痛や出血のリスクを生じた際などに治療適応となる<sup>[53,56]</sup>。妊娠中にAMLによる出血のリスクが高まる可能性が報告されている<sup>[57-59]</sup>。

## 4) リンパ系病変

体軸リンパ系(胸部、腹部、骨盤腔)にはLAM細胞の増殖によるリンパ節腫大を認めることがあり、より大きな腫瘍はリンパ脈管筋腫と呼ばれ、多くは後腹膜腔または骨盤腔に認める。孤発性LAMの3～4割、TSC-LAMの1割程度に認める<sup>[54,55]</sup>。また、乳び胸水または腹水を全体の1～2割に認める<sup>[34,54,55]</sup>。これらは通常は無症状であるが、多量の胸水または腹水、腹部膨満感などの症状を認めるリンパ脈管筋腫に対して治療が考慮される。ときに高度な下肢のリンパ浮腫を呈することがあるほか、非常に稀ではあるが乳び性心嚢水、乳び喀痰、乳び尿、乳び性帯下などの報告も見られる<sup>[60,61]</sup>。

## 5) 予後と予後因子

米国National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) によるLAMレジストリからの前向きな調査、あるいはLAM Foundation(米国LAM患者会)の登録患者を対象とした大規模な調査から、LAMの肺移植なしの10年生存率は85～86%と報告されている<sup>[25,37]</sup>。肺移植を受けていないLAM患者の死亡原因としては呼吸不全が最も多いが<sup>[25]</sup>、LAMの入院の理由として最も多いのは気胸であり、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)などにみられるような急性増悪はなかったと報告されている<sup>[34]</sup>。本邦でのDPC(診断群分類)データベースを用いた疫学研究によると、LAMの病名が登録された入院患者で2010年7月から2013年3月の間に退院した280人(肺移植後の32人を含む)において、最も多かった併存症は気胸(27.9%)であり、続いて呼吸不全(26.8%)、血管筋脂肪腫(12.5%)、結節性硬化症(11.4%)、心不全(8.9%)、気管支喘息(8.2%)、胸水または腹水(7.1%)、悪性疾患(6.1%)、腎不全(3.2%)であった<sup>[62]</sup>。平成28年度の指定難病臨床調査個人票からのデータでは、在宅酸素療法が導入されている患者は19%、肺移植登録患者は7%であった<sup>[24]</sup>(図4)。

LAMの予後に関連するいくつかの因子が報告されている。肺生検標本においてLAM細胞の浸潤と嚢胞性変化との組織内に占める割合を段階付けたLAM histologic score (LHS)が上昇するほど予後不良であったと報告されるほか<sup>[63]</sup>、肺の組織標本において嚢胞性病変が高度であるほど予後不良であったとされる<sup>[64]</sup>。LHSま

たは高分解能CT画像から評価される肺の嚢胞性変化の程度と気流閉塞または肺拡散能低下は相関し<sup>[5,37,63,65-71]</sup>、1秒量の低下速度は上述のように閉経または加齢の影響を受ける。直接的に予後との関連が示されている他の因子として、ベースラインの1秒量または肺拡散能が高いこと、閉経後であること、高齢での発症はそれぞれ良好な予後と関連していた<sup>[25,37]</sup>。ただし、ベースラインの1秒量によって群分けした場合、各群における1秒量の低下速度の平均値は互いに似通っており、ベースラインの値が良好であっても進行性である可能性に留意する必要があると指摘されている<sup>[37]</sup>。本邦で平成15年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班により行われた全国調査から、労作時息切れにより発症した群が気胸発症群に比して予後不良であったと報告されたが<sup>[33]</sup>、気胸発症は相対的に早期発見につながると考えられるほか、その後の研究において気胸の有無または回数と予後との関連は認められず<sup>[25,37]</sup>、気胸発症が即座に非進行例とはいえないことに注意が必要である。過去にはTSC-LAMは孤発性LAMに比して軽症の傾向と捉えられたが、必ずしもそうではないことが報告されている<sup>[37,54]</sup>。血清VEGF-D値は呼吸機能低下やシロリムスへの治療反応性との関連が示唆されるが<sup>[44,72,73]</sup>、一定の見解には至っていない<sup>[37,74-76]</sup>。

## [参考文献]

- Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011;104:971-9.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:125-7.
- O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998;351(9114):1490.
- Toshihiko Agata. Epidemiology of tuberous sclerosis in Japan. *Gann Monograph on Cancer Research* 1999;46:27-35.
- Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669-71.
- Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4.
- Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:661-8.
- Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, Numis AL, Rajagopal J, Thiele EA. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J Med Genet* 2009;46:465-8.
- Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011;66:625-8.
- Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013;144:578-585.
- Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013;8:e63910.
- Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006;27:1056-65.
- Kang HW, Kim CJ, Kang SK, Lee KS, Lee CS, Kim YH. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male. *J Korean Med Sci* 1991;6:83-5.
- Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:96-8.
- Oh YM, Mo EK, Jang SH, Yoo CG, Kim YW, Seo JW, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in Korea. *Thorax* 1999;54:618-21.
- Han MK, Tyburczy ME, Darling TN, Kazerooni EA, Myers JL, McCormack FX, et al. Apparent Sporadic Lymphangioleiomyomatosis in a Man as a Result of Extreme Mosaicism for a TSC2 Mutation. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1227-1229.
- Wakida K, Watanabe Y, Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Hiraki T, et al. Lymphangioleiomyomatosis in a Male. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1105-7.
- Kim NR, Chung MP, Park CK, Lee KS, Han J. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003;53:231-5.
- Kabi A, Panda S, Sama S, Kumar S, Kaeley N, Sogal P S. A rare pulmonary lymphangioleiomyomatosis disease in a male with

tuberous sclerosis complex. *Respir Med Case Rep* 2020;31:101150.

20. Yamanaka S, Mizobuchi T, Kurihara M. Two Kinds of Cystic Lung Lesions with Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a Male. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017;23:36-39.
21. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):749-52.
22. Ryu JH, Sykes AM, Lee AS, Burger CD. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med* 2012;106:1586-90.
23. Nagy B, Nábrády Z, Nemes Z. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a preadolescent girl. *N Engl J Med* 1998;338:473-4.
24. 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;60:570-577.
25. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013;191:35-42.
26. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105-11.
27. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore)* 1999;78:321-37.
28. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.
29. Di Marco F, Terraneo S, Dias OM, Imeri G, Centanni S, Rinaldo RF, et al. Natural history of incidental sporadic and tuberous sclerosis complex associated lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2020;168:105993.
30. Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, et al. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:85-91.
31. Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China. *Respir Med* 2010;104:1521-6.
32. Park HY, Nam HS, Chung MP, Jeong SH, Kim YJ, Cha SI, et al. A nationwide survey of lymphangioleiomyomatosis in Korea: recent increase in newly diagnosed patients. *J Korean Med Sci* 2010;25:1182-6.
33. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K, Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007;12:523-30.
34. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105-11.
35. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005;60:875-9.
36. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1427-31.
37. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, Taveira-DaSilva AM, Beck GJ, Lee JC, et al.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. *Chest* 2019;155:288-96.
38. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, et al.; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig* 2016;54:193-200.
39. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2014;43:1114-23.
40. Baldi BG, Freitas CS, Araujo MS, Dias OM, Pereira DA, Pimenta SP, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:129-35.
41. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004;126:1867-74.
42. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2004;98:536-41.
43. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628-33.
44. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, et al.; NIH Rare Lung Disease Consortium. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019;53:1802066.
45. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax* 2020;75:904-907.



46. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2009;103:766-72.
47. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987;91:782-5.
48. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002;57:1085-6.
49. Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, Taylor T, Carey FA, Grove A, et al. Lymphangioleiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scott Med J* 2001;46:150-2.
50. Oberstein EM, Fleming LE, Gómez-Marín O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:81-5.
51. Cooley J, Lee YCG, Gupta N. Spontaneous pneumothorax in diffuse cystic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:323-33.
52. Cortinas N, Liu J, Kopras E, Memon H, Burkes R, Gupta N. Impact of Age, Menopause, and Sirolimus on Spontaneous Pneumothoraces in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2022;doi:10.1016/j.chest.2022.05.036. Online ahead of print.
53. 林田美江, 安藤克利, 関谷充晃, 瀬山邦明, 井上義一, 巽 浩一郎. 難治性疾患政策研究事業呼吸不全に関する調査研究班. 孤発性LAMに伴う腎血管筋脂肪腫においてmTOR阻害薬の投与を考慮しますか?. *日呼吸誌* 2017;6:225-34.
54. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Yao J, Stylianou M, Moss J. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J* 2015;45:171-80.
55. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007;242:277-85.
56. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021;123:50-66.
57. Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 2):490-2.
58. Morales JP, Georganas M, Khan MS, Dasgupta P, Reidy JF. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:265-8.
59. Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy--a diagnostic dilemma. *Ir Med J* 2001;94:83-4.
60. Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis. *Lymphology* 2014;47:106-17.
61. Seyama K, Kumasaka T, Kurihara M, Mitani K, Sato T. Lymphangioleiomyomatosis: a disease involving the lymphatic system. *Lymphat Res Biol* 2010;8:21-31.
62. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, et al. Clinical features of 280 hospitalized patients with lymphangioleiomyomatosis in Japan. *Respirology* 2015;20:160-5.
63. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtel J, Falk R, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001;25:479-84.
64. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):527-33.
65. Paciocco G, Uslenghi E, Bianchi A, Mazzarella G, Roviato GC, Vecchi G, et al. Diffuse cystic lung diseases: correlation between radiologic and functional status. *Chest* 2004;125:135-42.
66. Avila NA, Kelly JA, Dwyer AJ, Johnson DL, Jones EC, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology* 2002;223:189-97.
67. Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE Jr, Irvin CG, Hale VA, et al. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1996;109:131-7.
68. Schmithorst VJ, Altes TA, Young LR, Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX, et al. Automated algorithm for quantifying the extent of cystic change on volumetric chest CT: initial results in Lymphangioleiomyomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1037-44.
69. Baldi BG, Araujo MS, Freitas CS, da Silva Teles GB, Kairalla RA, Dias OM, et al. Evaluation of the extent of pulmonary cysts and their association with functional variables and serum markers in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Lung* 2014;192:967-74.
70. Avila NA, Chen CC, Chu SC, Wu M, Jones EC, Neumann RD, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology* 2000;214:441-6.
71. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1072-6.
72. Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, et al.; MILES Trial Group. Serum VEGF-D a concentration as a

biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:445-52.

73. Radzikowska E, Jaguś P, Sobiecka M, Chorostowska-Wynimko J, Wiatr E, Kuś J, et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2015;109:1469-75.
74. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One* 2019;14:e0212776.
75. Chang WY, Cane JL, Blakey JD, Kumaran M, Pointon KS, Johnson SR. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res* 2012;13:34.
76. Glasgow CG, Avila NA, Lin JP, Stylianou MP, Moss J. Serum vascular endothelial growth factor-D levels in patients with lymphangioleiomyomatosis reflect lymphatic involvement. *Chest* 2009;135:1293-1300.

# 3

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) の病態

### 3.1 LAMにおけるシグナル伝達経路

2000年代初頭にTSCタンパク質であるツベリン(TSC2)またはハマルチン(TSC1)の機能低下がLAMの主要な病因であることが報告されたことで病態の解明が急速に進んだ<sup>[1]</sup>。孤発性LAMではほぼ全例でTSC2の機能欠失型遺伝子変異を認めるのに対して、TSC-LAMではTSC1およびTSC2の両者いずれかの機能欠失型遺伝子変異が報告されている<sup>[2,3]</sup>。ツベリン(TSC2)とハマルチン(TSC1)のヘテロ複合体は、mTORを阻害する腫瘍抑制因子として機能する。TSC2またはTSC1の機能が失われることによるmTORC1(mTOR complex 1)の機能亢進は、タンパク質、脂質、核酸の合成を増加させることで同化代謝を促進し、これらは最終的に細胞の成長・増殖につながる<sup>[4]</sup>。(第1章 図1参照)

孤発性LAMもTSC-LAMもTSC1またはTSC2遺伝子変異および下流シグナルの活性化が一貫して認められ、病理学的所見もほぼ同一の所見を呈する。TSC-LAMは、TSC1またはTSC2のいずれかの生殖細胞系列変異(first hit)と体細胞変異(second hit)の結果として生じるのに対し、孤発性LAMの病変発生は、母親由来と父親由来の両方のTSC2遺伝子に体細胞変異が生じるため孤発性LAMには遺伝性はない。孤発性LAMとTSC-LAMの発症時期はほぼ同様であるため、孤発性LAMのfirst hitは胚発生中の一部の細胞が変異する体細胞モザイクである可能性は十分にある。いずれにしてもTSC1またはTSC2遺伝子変異を有する細胞では、ハマルチンまたはツベリンの機能低下からmTOR経路を介したシグナル伝達の活性化が生じる。TSC2遺伝子変異が同定されない症例の場合、TSC1遺伝子の変異または他の未解明な発症機序に起因している可能性がある。

### 3.2 LAM細胞の起源

LAMの病態の中心に位置するLAM細胞の起源はいまだ不明である。LAMは、肺移植を受けた患者のドナーグラフトで再発することが報告され、さらにこの病変がレシピエントのLAM細胞で構成されていることが遺伝学的に証明されていることから、LAM細胞が発生源から肺に転移していると考えられている<sup>[5]</sup>。LAM細胞の起源に関しては子宮や神経堤由来とする報告のほか<sup>[6]</sup>、血管筋脂肪腫、骨髄などとする報告もある。最近のLAM患者由来の肺組織と子宮組織を用いた単一細胞レベルでの遺伝子発現解析では、肺組織のLAM細胞の遺伝子発現プロファイルと類似した細胞集団が子宮組織でも同定され、それぞれTSC2遺伝子変異をもつことが示されたことから、LAM細胞が子宮由来であるとする説を支持する結果だった<sup>[7]</sup>。しかし子宮はLAM細胞の発生源ではなく転移先である可能性は依然として残るため、さらなる詳細な解析が待たれる。

### 3.3 LAM細胞クラスターとリンパ管新生

肺のLAM病変は、豊富なリンパ管と増殖したLAM細胞を有しており、LAMの病態形成の中でリンパ管新生は非常に重要である。病理組織学的検討から、LAM病巣中の新生するリンパ管内皮細胞(lymphatic endothelial cells: LEC)によりLAM病巣が断片化し、LAM細胞クラスター(LAM cell cluster: LCC)としてリンパ流中に流出する事が示されている<sup>[8]</sup>。LCCは単層のLECに被われた球状のLAM細胞集塊であり、胸水や腹水などにしばしば認められるため、LAMの診断に有用である。また、肺、リンパ脈管筋腫、子宮などの病理組織標本において、LAM病変のリンパ管腔内にも確認される。LCCはリンパ液中に浮遊するため、LAM細胞の転移や疾患の進行に関与している可能性が考えられている<sup>[9]</sup>(図1)。

図1 LAM病変におけるリンパ管新生とLCCのリンパ流への流出の模式図<sup>[9]</sup>

(文献9より引用改変)

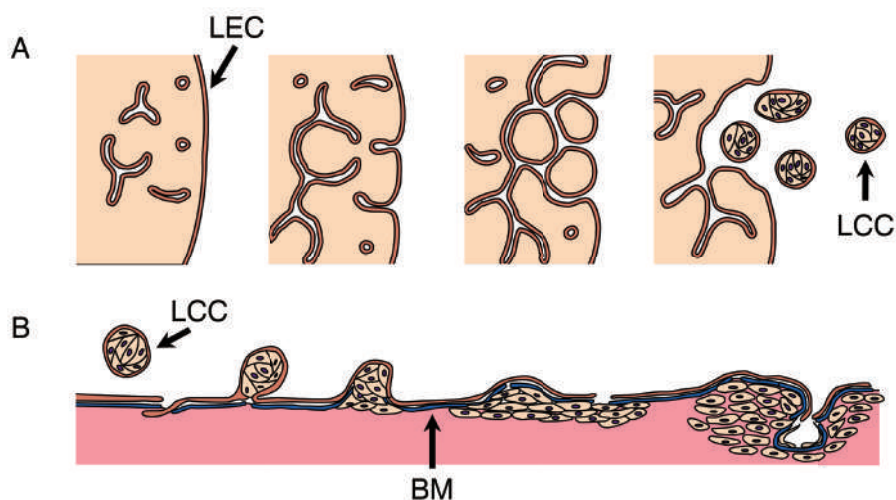
A) LAM細胞はVEGF-Dを産生しリンパ管新生を誘導する。リンパ管形成が進むと、細かいリンパ管網がLAM病巣を区切り分離させる。最終的にLAM病変はLCCに断片化し、リンパ循環やリンパ管外腔に排出される。

B) LCCはリンパ循環に入り、リンパ管のLECとLCCの相互作用によりリンパ管内に固定される。LAM細胞がLECから遊離し、細胞外マトリックスに露出すると、LAM細胞は増殖し新しいLAM病変を形成する。その結果、その部位で新たにリンパ管新生を誘導し図1AのようにLCCを形成する。

LCC: LAM細胞クラスター (LAM cell cluster)

LEC: リンパ管内皮細胞 (lymphatic endothelial cells)

BM: 基底膜 (basement membrane)



LAMにおけるリンパ管形成に関して、LAM細胞が強く発現しているリンパ管内皮細胞増殖因子であるVEGF-Dと、その受容体であるvascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2または-3が中心的な役割を果たしていると考えられている<sup>[10]</sup>。しかしVEGF-Dの発現調節機序やリンパ管新生における詳細な役割はこれまで十分には解明されておらず、治療標的としての可能性も含めて今後の研究が待たれる。

### 3.4 肺における組織破壊と嚢胞形成

LAMの肺における嚢胞形成の機序は十分に解明されていない。気道内または周辺における平滑筋細胞の増殖の結果、気道を閉塞する一方向弁として作用し気腔の膨張につながるとする説<sup>[20]</sup>、または組織の分解はプロテアーゼとアンチプロテアーゼの不均衡に関連しているとする説<sup>[21]</sup>がある。肺の病変では種々のマトリックスメタロプロテアーゼやセリンプロテアーゼであるカテプシンKの発現が上昇していることが報告されているが<sup>[21,22]</sup>、いずれが嚢胞形成や細胞浸潤に直接関与しているかは不明な点が多い。

### 3.5 女性ホルモンの役割

LAMの発症または進行において女性ホルモンが重要な役割を担っていることは多くの臨床データから示唆されている。LAMが女性(特に出産適齢期)に好発すること、妊娠中および外因性エストロゲン(経口避妊薬、不妊治療など)に反応して増悪したとの報告があること、LAM患者の一部で月経周期と関連して症状が周期

的に増悪すること、LAM細胞はエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体が発現していること<sup>[11]</sup>、閉経後に一般的に病状の進行が緩やかになることなどから、女性ホルモンが疾患の進行を促進すると考えられているが、詳細な機序は不明な点が多い。

女性ホルモンの中ではエストロゲンがLAMの病態との関連において最も研究されている。エストロゲンは、ヒト腎臓由来の不死化LAM様細胞や*Tsc2*欠損マウス平滑筋腫細胞の増殖を促進する<sup>[12]</sup>。さらにマウスモデルにおいて、エストロゲンは*Tsc2*欠損細胞の生存と肺転移を促進し<sup>[13]</sup>、マトリックスメタロプロテアーゼを介して浸潤能を亢進することが示されている。他の女性ホルモンの中で、プロラクチンがLAM患者の血清中で高値であること、LAMの病変組織で高発現しており、血清プロラクチンの高値は、呼吸機能の低下や気胸の発生率の高さと関連していると報告されている<sup>[14]</sup>。さらに*TSC2*欠損によりプロラクチン受容体の発現が増加し、*TSC2*欠損細胞の増殖能と浸潤能を促進することが報告されている<sup>[15]</sup>。

LAMにおける抗エストロゲン治療の唯一の無作為化試験は、アロマターゼ阻害剤レトゾールが閉経後女性において安全であることを示したが、有効性について十分な検出力が得られなかった<sup>[16]</sup>。このようにLAMの病態と女性ホルモンは密接に関係しており、特定の患者集団を選択すると有効性が示される可能性はあると考えられ今後の研究が期待される。

### 3.6 腎血管筋脂肪腫

腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma: AML) は、血管、平滑筋、および脂肪の3つの組織成分を含む良性の腫瘍である。AMLは孤発性LAMの約30%に、そしてTSC-LAMでは80%以上に発生する<sup>[17]</sup>。初期の研究では、LAM患者のAMLの約半分に*TSC2*遺伝子の体細胞変異とLOH (loss of heterozygosity) があることが報告された<sup>[18]</sup>。肺と腎臓の両方の組織が得られた患者では、変異は正常組織には認めなかったが、AMLとLAM病変では同一の変異を認めた<sup>[15]</sup>。また、AMLを構成する3組織成分(血管、平滑筋、脂肪)は同一の*TSC2*変異を有することが示された。その後の研究で、肺、血管筋脂肪腫、胆汁、尿など複数の部位で*TSC2*遺伝子の同一の変異とLOHが同定され<sup>[19]</sup>、クローン性起源が示唆されている。

#### [参考文献]

1. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:486-97.
2. Sato T, Seyama K, Fujii H, Maruyama H, Setoguchi Y, Iwakami S, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Hum Genet* 2002;47:20-8.
3. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305-15.
4. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell* 2010;40:310-22.
5. Karbowiczek M, Astrinidis A, Balsara BR, Testa JR, Lium JH, Colby TV, et al. Recurrent lymphangioleiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:976-82.
6. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Terao Y, Watanabe M, Oide T, et al. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1776-85.
7. Guo M, Yu JJ, Perl AK, Wikenheiser-Brokamp KA, Riccetti M, Zhang EY, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis Identifies a Unique Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Cell. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1373-87.
8. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, et al. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1007-16.
9. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1356-66.
10. Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis.



Lymphology 2014;47:106-17.

11. Gao L, Yue MM, Davis J, Hyjek E, Schuger L. In pulmonary lymphangioleiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor. *Virchows Arch* 2014;464:495-503.
12. Yu J, Astrinidis A, Howard S, Henske EP. Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L694-700.
13. Yu JJ, Robb VA, Morrison TA, Ariazi EA, Karbowiczek M, Astrinidis A, et al. Estrogen promotes the survival and pulmonary metastasis of tuberin-null cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2635-40.
14. Terasaki Y, Yahiro K, Pacheco-Rodriguez G, Steagall WK, Stylianou MP, Evans JF, et al. Effects of prolactin on TSC2-null Eker rat cells and in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:531-9.
15. Alkharusi A, Lesma E, Ancona S, Chiaramonte E, Nyström T, Gorio A, et al. Role of Prolactin Receptors in Lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One* 2016;11:e0146653.
16. Lu C, Lee HS, Pappas GP, Dilling DF, Burger CD, Shifren A, et al. A Phase II Clinical Trial of an Aromatase Inhibitor for Postmenopausal Women with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:919-28.
17. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105-11.
18. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998;62:810-5.
19. Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Fan QY, Haughey M, Samsel L, El-Chemaly S, et al. Phenotypic characterization of disseminated cells with TSC2 loss of heterozygosity in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1410-8.
20. Fukuda Y, Kawamoto M, Yamamoto A, Ishizaki M, Basset F, Masugi Y. Role of elastic fiber degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum Pathol* 1990;21:1252-61.
21. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267-75.
22. Chilosi M, Pea M, Martignoni G, Brunelli M, Gobbo S, Poletti V, et al. Cathepsin-k expression in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Mod Pathol* 2009;22:161-6.

# 4

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) の診断

### 4.1 診断基準

LAMの診断は、全身の臨床所見、画像所見、病理、細胞学的所見(LAM細胞の証明)に加え、結節性硬化症(TSC)、腎血管筋脂肪腫(AML)、乳び腹水や胸水、後腹膜腔や骨盤腔のリンパ脈管筋腫の有無、血清バイオマーカーの測定により行われる<sup>[1-6]</sup>。

以下、2016年および2017年に発表された、日本呼吸器学会も参加し作成された国際診療ガイドラインであるATS/JRSガイドラインとわが国の基準である厚生労働省の指定難病の診断基準(認定基準)について異なる点も含めて概説する<sup>[1,2,7]</sup>。

#### 4.1.1 国際診療ガイドライン：ATS/JRSガイドライン診断基準

ATS/JRSガイドラインの診断基準の詳細は、本誌第一部に全文が記載されている<sup>[1,2]</sup>。図1はATS/JRSガイドラインに基づいた診断アルゴリズムである<sup>[5]</sup>。上段から下段にかけて非侵襲的な検査から侵襲的な検査を進める。まず、臨床所見、胸部高分解能CTでLAMが疑われる場合、全身の精査を行いTSCの可能性を確認する。腹部骨盤の画像検査から、AML、リンパ脈管筋腫の有無を確認する。血清VEGF-D濃度を測定し800  $\mu\text{g/mL}$ 以上か確認する。次に胸水、腹水の性状、LAM細胞の有無を確認する。また組織診の必要性を検討する。LAMは経気管支肺生検でも診断可能であることから外科的肺生検の前に気管支鏡下の組織検査を検討する<sup>[1,2,5,6]</sup>。

ATS/JRSガイドラインでは典型的な嚢胞性変化を認めるものの、それ以外にLAMとして確定的な所見が無い場合、高分解能CT所見だけでLAMの臨床診断を行わないことを提案するとしている<sup>[1,2]</sup>。わが国の指定難病の診断基準では、必須項目のみでもLAMと臨床診断可能であるとしており、他疾患の可能性が完全に除外されていないことを念頭に診療をすすめる必要がある。また血清VEGF-Dの測定はLAMの診断に極めて有用であるが、いまだに一部の研究室での研究用測定に限られている。血清VEGF-D測定が一般的になり保険収載されることが求められる<sup>[5,6]</sup>。

#### 4.1.2 厚生労働省指定難病認定基準(診断基準)

表1に厚生労働省指定難病89の診断基準を示す<sup>[7]</sup>。LAMの診断には、LAMに一致する胸部CT所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨されている<sup>[7]</sup>。

必須項目として、LAMに一致する胸部CT所見(境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる)があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる事がある(必須項目)。

必須項目に加えて病理診断確実例をDefiniteとし、必須項目に加えて病理診断ほぼ確実例あるいは乳び胸腹水中にLAM細胞クラスターを認めるものをProbable、そして必須項目に加えてLAMを示唆する他の臨床所見(結節性硬化症の合併、腎血管筋脂肪腫の合併、穿刺検査で確認した乳び胸水や乳び腹水の合併、後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)があれば臨床診断例とする。但し、必須項目のみでも臨床診断は可能とされている(表1、(2)③-2)。

表1. 厚生労働省指定難病のLAMの診断基準(指定難病89)<sup>[7]</sup>.

Definite(診断確実例), Probable(診断ほぼ確実例), 臨床診断例いずれも対象とする.

リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis:LAM)は、平滑筋様細胞(LAM細胞)が肺、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAMに一致する胸部CT所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

## 1. 主要項目

### (1) 必須項目

LAMに一致する胸部CT所見(注2)があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

### (2) 診断のカテゴリー：診断根拠により以下に分類する。

① Definite：必須項目＋病理診断確実例(注3)

② Probable

②-1. 組織診断例：必須項目＋病理診断ほぼ確実例(注3)

②-2. 細胞診断例：必須項目＋乳び胸腹水中にLAM細胞クラスター(注4)を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1. 必須項目＋LAMを示唆する他の臨床所見(注5)

③-2. 必須項目のみ

## 2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ブラ、ブレブ
- ・慢性閉塞性肺疾患(COPD)
- ・ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)
- ・シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・アミロイドーシス(嚢胞性肺病変を呈する場合)
- ・空洞形成性転移性肺腫瘍
- ・バート・ホッグ・デューベ(Birt-Hogg-Dubé)症候群
- ・リンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia: LIP)
- ・軽鎖沈着症(Light-chain deposition disease)

## 3. 指定難病の対象範囲

上記①②③いずれも対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳び胸水や乳び腹水の合併などの必要と思われる意見を記載すること。胸部CT画像(高分解能CT)も提出すること。さらに、(注5)の(2)または(4)にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像(腹部や骨盤部のCTあるいはMRI)を胸部CT画像に加えて提出すること。

(注1) LAMは全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、このLAM認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

(注2) LAMに一致する胸部CT所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm～1cm大が多い)が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。

高分解能CT撮影(スライス厚1～2mm)が推奨される。

(注3) 病理学的診断基準

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞(LAM細胞)の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(1) LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性又は泡沫状の所見を示す。

## ② 免疫組織化学的所見

LAM細胞は、抗 $\alpha$ -平滑筋アクチン( $\alpha$ -smooth muscle actin:  $\alpha$ -SMA)抗体、抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)に陽性を示し、核は抗エストロゲン受容体(estrogen receptor: ER)抗体、抗プロゲステロン受容体(progesterone receptor: PR)抗体に陽性を示す。LAM細胞はこれら全てに陽性となるわけではない。

### (2) LAM細胞の病理学的診断のカテゴリー

病理診断確定:

(1)-①(HE染色所見)+1)-②の $\alpha$ -SMA(+)+HMB45(+)

病理診断ほぼ確定:

(1)-①(HE染色所見)+1)-②の $\alpha$ -SMA(+)+HMB45(-)かつ、ERかPRのいずれか1つでも陽性の場合。

(注4) LAM細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われたLAM細胞集塊である。 $\alpha$ -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40(あるいはVEGFR-3)による免疫染色で確認する。

(注5) LAMを示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

#### (1) 結節性硬化症の合併

結節性硬化症の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン(日皮会誌: 118(9),1667-1676,2008)に準じる。

但し、「臨床診断例」の場合ではLAMの病理診断や細胞診断が得られていない状況であるため、LAMを除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

なお、LAMが主となる診断の場合と、結節性硬化症が主となる診断の場合の腎血管筋脂肪腫に対する治療適用基準には一定の見解が得られていないので、注意が必要である。

#### (2) 腎血管筋脂肪腫の合併(画像診断可)

#### (3) 穿刺検査で確認した乳び胸水や乳び腹水の合併

#### (4) 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

LAMの診断がDefinite(診断確定例)、Probable(診断ほぼ確定例)、臨床診断例が指定難病の対象となる<sup>[3,4,7,8]</sup>。

表2は厚生労働省指定難病89の重症度分類である<sup>[4]</sup>。(第5章も参照のこと)呼吸機能障害( $\text{PaO}_2$ , %FEV<sub>1</sub>), 1年以内の気胸, 腎血管筋脂肪腫, 乳び胸水, 腹水, リンパ浮腫, リンパ脈管筋腫の所見の組み合わせで重症度の判定を行う。重症度Ⅱ度以上が医療費補助の対象であるが、重症度を満たさないものの医療費が高額な場合、軽症高額制度が用意されている<sup>[7]</sup>。

詳細は難病情報センターホームページを参照のこと(第7章に関連情報リンクの記載がある)<sup>[7]</sup>。

表2. 厚生労働省指定難病のLAMの重症度分類(指定難病89)<sup>[7]</sup>

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

【重症度分類】★重症度Ⅰ～Ⅳとし、1つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。

呼吸機能障害			気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
Ⅰ	$80\text{Torr} \leq \text{PaO}_2$	$80\% \leq \% \text{FEV}_1$	1年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を1つ上げる	4cm未満、かつ症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
Ⅱ	$70\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 80\text{Torr}$	$70\% \leq \% \text{FEV}_1 < 80\%$		4cm以上であるが、症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ脈管筋腫
Ⅲ	$60\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 70\text{Torr}$	$40\% \leq \% \text{FEV}_1 < 70\%$		大きさに関係なく症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径5mm以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
Ⅳ	$\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$	$\% \text{FEV}_1 < 40\%$		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る.)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

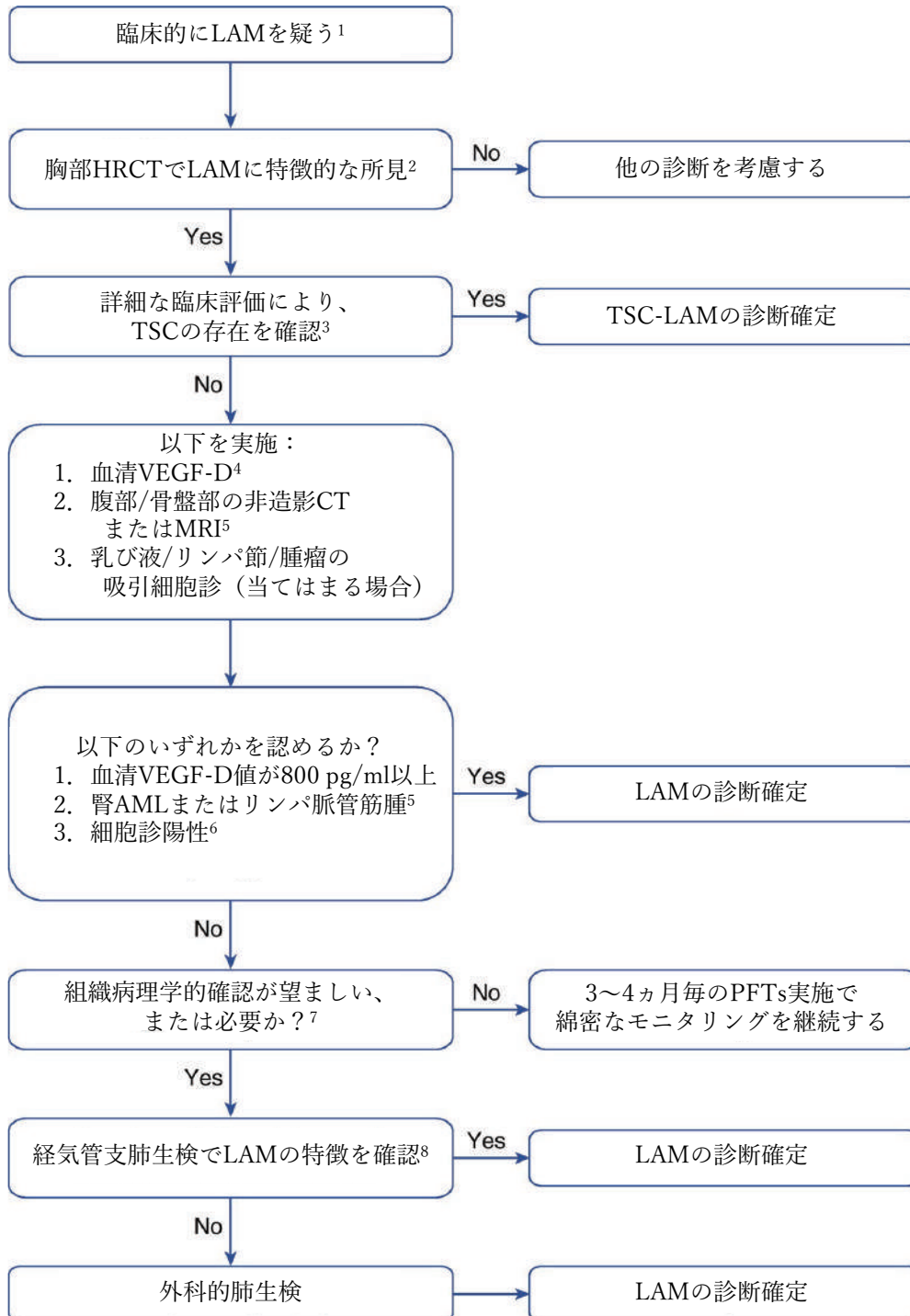


図1. LAMの診断アルゴリズム<sup>[2]</sup>

図中1～8のコメントは第一部p37を参照. [文献2より翻訳 第一部に準じる]

本指針作成にあたり, 以下のコメントを付記したい(第4章 4.3.2 病理診断の項参照).

\* 乳び胸水や腹水の細胞診では, 単層のリンパ管内皮細胞に被われた球状のLAM細胞集塊であるLAM細胞クラスター (LAM cell cluster: LCC) をしばしば認めLAMの診断に有用とされている. 但し, 乳び液中に含まれるLCC数は個人差が大きく, 穿刺した乳び液を遠心分離して細胞を回収し, 細胞診用スミア作成やセルブロックによる病理検査を行うことが有用である<sup>[9]</sup>.



## [参考文献]

1. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:748–61.
2. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1337–48.
3. 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明 他: リンパ脈管筋腫 lymphangioleiomyomatosis(LAM) 診断基準. 日呼吸会誌 2008;46: 425-27.
4. 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一 他: 特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. 日呼吸会誌 2011;49:67-74.
5. McCormack FX, Gupta N, Inoue Y. Lymphangioleiomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 7th Ed (Vol.2). Broadbent VC, Ernst JD, King TEJ, et al. Elsevier, p1343-1362, 2022.
6. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med 2021;9:1313–27.
7. 難病情報センター . リンパ脈管筋腫症. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/173>.
8. 「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」改訂委員会: 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—. 日皮会誌 2018;128:1-16.
9. Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, Hayashi T, Gunji Y, Kunogi M, et al. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioleiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymph-angioleiomyomatosis. Acta Cytol 2009;53:402-9.

## 4.2 鑑別診断

LAMと鑑別を要する、各種嚢胞性肺疾患、肺気腫、ブラ、ブレブ等とその特徴を表1に示す<sup>[1,2]</sup>。胸部CTだけでは通常、これらの疾患を鑑別するのに必ずしも十分ではない。嚢胞等の画像的特徴(分布、壁の厚さ、内部構造、他の構造との関係など)は言うまでもなく、臨床所見、検査所見、病理所見等が、有用な手がかりとなる<sup>[1-7]</sup>。

LAMやBirt-Hogg-Dubé症候群、肺ランゲルハンス細胞組織球症では気胸を高頻度に認めるが、嚢胞性肺疾患の存在をスクリーニングするため、気胸の患者に胸部CTを行うことは費用対効果が高いとの報告がある<sup>[8,9]</sup>。

表1. LAMと鑑別を要する嚢胞性肺疾患、嚢胞様の画像所見を示す疾患とその特徴<sup>[1]</sup>

(文献1から著者改変)

診断	胸部高分解能CT所見	臨床所見
A. 嚢胞性肺疾患		
リンパ脈管筋腫症	びまん性で左右、上下均一な類円型の薄壁嚢胞。気胸、乳び胸水を認めることあり。粒状影なし。	妊娠可能年齢の女性に好発。肺外病変(AML, リンパ脈管筋腫, 乳び腹水)などあり。TSCではてんかん, 皮膚病変等あり。VEGF-D高値。
ランゲルハンス細胞組織球症	上肺野に類円型、あるいは不正形の嚢胞。小葉中心性粒状影を伴う。嚢胞壁の厚さは不均一。背景に小結節影, スリガラス影, 線状影。肋横角はスピアされる。	成人では喫煙と関連。肺外病変(骨病変, 皮膚病変, 腹部病変等)を認めることがある。
シェーグレン症候群	嚢胞をみとめるが、一般に、結節影, スリガラス様陰影, 濃度上昇域, 肺血管・気管支の肥厚といった所見を伴う。	乾燥症状, 関節症状あり。SS-A, SS-B陽性。

リンパ球性 間質性肺炎	嚢胞をみとめるが、一般に、結節影、スリガラス様陰影、濃度上昇域、肺血管・気管支の肥厚といった所見を伴う。	シェーグレン症候群、AIDS、リンパ増殖性疾患、リンパ腫、特発性間質性肺炎として認められる。
アミロイドーシス、 軽鎖沈着症	嚢胞と結節を認める。	腎不全、シェーグレン症候群、リンパ増殖性疾患、多発性骨髄腫、マクログロブリンミアを認める事あり。
Birt-Hogg-Dubé 症候群	肺底部、縦隔側、胸膜下、レンズ様の嚢胞。嚢胞は壁が薄く数は少ない。楕円形～不整形で、大きさは多様で、下肺野や縦隔側に多く存在する。	肺の嚢胞形成を特徴とする遺伝性疾患である。反復性気胸や皮膚病変、腎腫瘍。
<b>B. 嚢胞様の画像所見を示す疾患</b>		
肺気腫、COPD	上肺野に多い。嚢胞ではなく低吸収領域が多発。形状は不整。進行例では大小融合した低吸収領域。間質性肺炎合併で嚢胞様に見えることがある。	一般的に中高年で発症し喫煙と関連。
ブラ、ブレブ	大小の嚢胞が肺尖や胸膜近くに好発する。	通常無症状であるが、片側肺の1/3以上を占め巨大ブラ症と呼ばれ呼吸困難を呈する事がある。
空洞形成性 転移性肺腫瘍	転移性肺腫瘍の結節が空洞化し嚢胞状にみえることがある。嚢胞壁の厚さが不整であったり、壁が厚く嚢胞というより空洞と認識できることが多い。	化学療法後に結節性陰影が薄壁嚢胞を形成することもあり、治療歴や陰影の変化に注意する。
特発性肺線維症	下肺野、胸膜直下中心に蜂巣肺。網状影、牽引性気管支拡張を伴い肺容量減少。	一般的に中高年で発症し進行性である。
線維性過敏性 肺炎	上中肺野に嚢胞を認める。網状影、牽引性気管支拡張、蜂巣肺を伴い肺容量減少。	病理組織で肉芽腫を認め、気管支肺胞洗浄液でリンパ球増多。鳥、トリコスポロンなど沈降抗体陽性となる事があり。

## [参考文献]

1. 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一, 他. 特定疾患治療研究事業対象疾患リンパ脈管筋腫症(LAM)認定基準の解説. 日呼吸会誌 2011;49:67-74.
2. 井上義一, 広瀬雅樹, 滝本宜之, 新井 徹. リンパ脈管筋腫症. 巽浩一郎編. COPDと気管支喘息, その周辺疾患. 日本臨床 2022;80:599-607.
3. Gupta N, Meraj R, Tanase D, et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. Eur Respir J 2015;46:1196-99.
4. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangiomyomatosis diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:748-61.
5. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med 2021;9:1313-27.
6. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. AJR Am J Roentgenol 2011;196:1305-11.
7. Müller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. Radiology 1990;175:335-39.
8. Gupta N, Langenderfer D, McCormack FX, Schauer DP, Eckman MH. Chest computed tomographic image screening for cystic lung diseases in patients with spontaneous pneumothorax is cost effective. Ann Am Thorac Soc 2017;14:17-25.
9. Cattran A, Meganathan K, Gupta N. Epidemiology and healthcare utilization of spontaneous pneumothorax and diffuse cystic lung diseases in the United States. Ann Am Thorac Soc 2021;18:534-36.

## 4.3 検査

### 4.3.1 画像診断

#### 1) 胸部X線写真

疾患経過の初期には正常であることが多く、間質性陰影の微妙な増加や胸水貯留を示すことがある。LAMが進行すると、網状影や結節状陰影、胸膜肥厚、リンパ節腫大、肺過膨張所見(図1)がみられることがある<sup>[1,2]</sup>。

#### 2) 胸部CT所見

検査は、高分解能CT撮影(スライス厚1~2mm)が推奨される。境界明瞭な側壁を有する嚢胞が、両側性、上~下肺野に、びまん性あるいは散在性に分布し、大きさは2~30mmの円形であり(数mm~1cm大が多い)、比較的均等に正常肺野内に認められる(図2)。一般的に内部構造はない<sup>[3-6]</sup>。時間経過とともに、嚢胞は融合し、多角形や非定形になることがある<sup>[5,7]</sup>。

他の特徴として、平滑筋細胞の増殖に伴って発生する局所的なすりガラス様陰影、肺泡出血、リンパ液のうっ滞(間質性肺水腫の一種)、リンパ液による肺泡の充満がみられる<sup>[5,8]</sup>。その他のLAMのリンパ系の異常を示唆する画像所見には、小葉間隔壁の肥厚、乳び、心嚢液貯留、胸管の拡張、縦隔リンパ節腫大、および嚢腫型のリンパ脈管筋腫、リンパ節腫大型のリンパ脈管筋腫がある。小葉中心性結節も報告されており、平滑筋の浸潤と肉眼的な結節形成と考えられている<sup>[5]</sup>。TSC-LAM患者では、II型肺胞上皮細胞の良性増殖に起因するmultifocal micronodular pneumocyte hyperplasiaの特徴を示すことがある<sup>[9]</sup>。

胸部CTでの薄壁嚢胞は、LAMの診断に不可欠である。肺嚢胞は、球状の実質的な領域、あるいは正常肺と境界がはっきりしている低吸収の領域と定義されている<sup>[10]</sup>。

肺嚢胞は、加齢の正常な結果として発生することがありうるので、嚢胞の病理学的起源を考慮するための閾値として、最低4個の嚢胞、またはTSC患者におけるLAMの診断を確立するには10個の嚢胞が提案されている<sup>[11]</sup>。LAMの診断の感度および特異度は約90%であるにもかかわらず、CT上の特徴的な嚢胞性疾患だけでは、LAMの診断には不十分と考えられている<sup>[12-14]</sup>。

気胸を呈した妊娠可能な女性に対し、高分解能CTスクリーニングを行うことでLAMを適時に発見することができる<sup>[15]</sup>。妊娠可能な年齢の女性で初回気胸の場合、また、再発性気胸や両側性気胸のすべての女性、

図1. 35歳、女性、孤発性LAM例の胸部X線画像

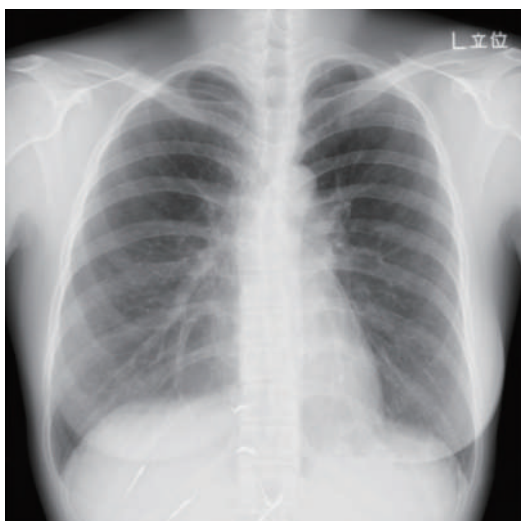


図2. 35歳、女性、孤発性LAM例の胸部CT画像





および18歳以上のTSCの患者に対して、CTスクリーニングを行うことが推奨される<sup>[16-18]</sup>。

### 3) 腹部骨盤画像所見(血管筋脂肪腫, リンパ脈管筋腫)

血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma: AML)(図3), リンパ脈管筋腫 (lymphangioliomyoma)(図4)<sup>[19,20]</sup>や, 腹水貯留(乳び腹水)をみとめることがある。

腎AMLは, 4cm以上, 大きさにかかわらず径5mm以上の動脈瘤, 症状(背部痛, 腹痛, 血尿など)を認める場合は破裂の危険があり注意が必要である。AMLの画像所見は, 通常型血管筋脂肪腫, 脂肪に乏しい血管筋脂肪腫, 類上皮型血管筋脂肪腫に分類され, 正常腎実質と比較して脂肪成分である-10HU以下の低吸収領域を認めるが, 脂肪に乏しい場合はthin sectionのCTが必要とされている。動脈瘤の有無を確認するために造影CTが必要である。MRI では脂肪成分を反映してT1強調像, T2強調像ともに高信号を示し, 脂肪抑制画像で信号が低下する。脂肪肉腫, 腎細胞癌との鑑別が必要である<sup>[20]</sup>。

なお, AMLは一般人の0.1~0.3%に画像で発見される<sup>[21]</sup>。AMLで4個以上の嚢胞を持つ患者は5.1%で10個以上の嚢胞を有する患者は3.4%で全て女性であり, 嚢胞性肺疾患の評価はされていなかったとの報告もあり<sup>[21]</sup>, AMLを指摘された際にLAMを考慮することも大切である。

リンパ脈管筋腫は, 体軸リンパ系(後腹膜腔, 骨盤腔, 縦隔など)にリンパ節腫大または腫瘤, 嚢胞性腫瘍として認められる。悪性疾患との鑑別が問題となることがある<sup>[22]</sup>。

図3. 34歳, 女性, 孤発性LAM

- a. 単純CT: 脂肪組織を含有する右腎病変が確認される。
- b. 造影CT早期相: 脂肪組織以外が強く濃染される。
- c. 造影CT後期相: 濃染部がwash outされAMLと診断に至った。

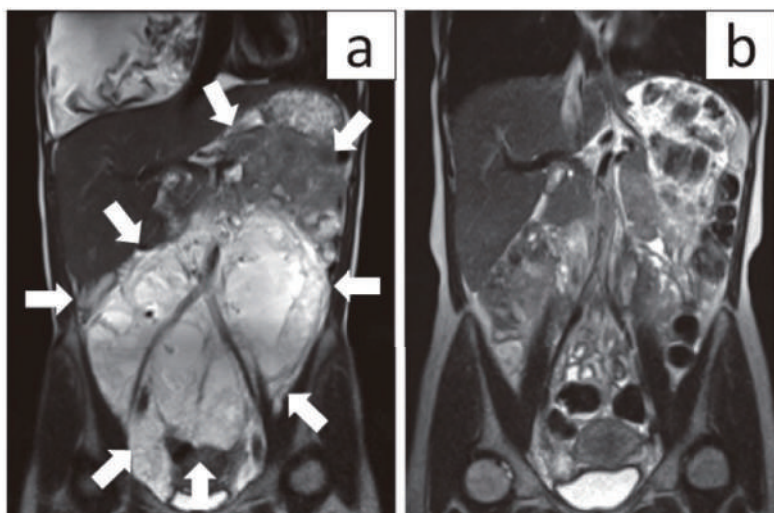


図4. 34歳, 女性, 孤発性LAM<sup>[19]</sup>

(文献19から引用)<sup>[19]</sup>

- a. 腹部骨盤MRIにて後腹膜腔, 骨盤腔にかけて傍大動脈の沿って巨大なリンパ脈管筋腫を認めた(矢印)。
- b. シロリムス6ヶ月投与により著明に縮小した。



## [参考文献]

1. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105–11.
2. Kalassian KG, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1183–86.
3. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337–48.
4. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, et al. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol* 2015;84: 534–41.
5. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:1305–11.
6. Müller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990;175:335–39.
7. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, et al. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 534–41.
8. Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki AM, Bernardi FC, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis. *Clinics (São Paulo)* 2011;66:1301–03.
9. Muir TE, Leslie KO, Popper H, et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1998;22:465–72.
10. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697–722.
11. Cudziło CJ, Szczesniak RD, Brody AS, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013;144:578–85.
12. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748–61.
13. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337–48.
14. Gupta N, Meraj R, Tanase D, et al. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J* 2015;46:1196–99.
15. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313–1327.
16. Gupta N, Langenderfer D, McCormack FX, Schauer DP, Eckman MH. Chest computed tomographic image screening for cystic lung diseases in patients with spontaneous pneumothorax is cost effective. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14: 17–25.
17. Krueger DA, Northrup H, Northrup H, et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:255–65.
18. Hagaman JT, Schauer DP, McCormack FX, Kinder BW. Screening for lymphangioleiomyomatosis by high-resolution computed tomography in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1376–82.
19. Sonobe S, Arai T, Tanimoto Y, et al. Successful sirolimus treatment of lymphangioleiomyomatosis in a hepatitis B virus carrier. *Internal Medicine*. Intern Med 2019;58:569–74.
20. 日本泌尿器学会, 日本結節性硬化症学会編. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン2016年版. 金原出版株式会社. p20, 2016.
21. Ryu JH, Hartman TE, Torres VE, Decker PA. Frequency of undiagnosed cystic lung disease in patients with sporadic renal angiomyolipomas. *Chest* 2012;141:163–68.
22. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1002–9.

### 4.3.2 病理診断

#### 1) 病理組織採取方法

肺のリンパ脈管筋腫症の診断を目的とした病理組織採取の手段としては、外科的生検がGold Standardと考えられてきた<sup>[1,2]</sup>。本邦においても組織採取法が明らかな組織診断LAM症例141例中、113例(80%)は外科

的生検で診断され、18例は経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)、10例は剖検で診断がなされた<sup>[3]</sup>。しかし、近年、本邦からTBLBの有用性を示す報告が2報<sup>[4]</sup>でされ、TBLBにより24例中17例(71%)<sup>[4]</sup>、19例中15例(79%)<sup>[5]</sup>でLAMの診断が可能であった。また、標準値に対する肺拡散能が66.4%以下<sup>[4]</sup>なら76.5%、嚢胞性病変が全肺野CT画像で平均25%を超えるなら83%<sup>[5]</sup>でTBLBによって診断可能であり、TBLBによる診断の可否の予測因子として有用と考えられた。2016年および2017年ATS/JRSガイドラインでは、LAMに特徴的な実質性嚢胞が認められるが、その他の確定的なLAMの所見がない患者においてLAMの確定診断が必要な場合は、外科的生検を行う前にTBLBを行うことを提案する(条件付き推奨事項、効果推定値に対する確信度は非常に低い)と記載された<sup>[6]</sup>。TBLBや近年導入された、凍結生検(transbronchial lung cryobiopsy: TBLC)の診断率、安全性についてはさらに検討が必要である<sup>[6]</sup>。

## 2) 鑑別疾患

病理学的に鑑別すべき疾患としては、濾胞性細気管支炎、リンパ球性間質性肺炎、肺ランゲルハンス細胞組織球症、シェーグレン症候群などの膠原病肺に伴う肺嚢胞、アミロイドーシス、軽鎖沈着症、喫煙に伴う気腫性嚢胞などが挙げられる<sup>[1,2]</sup>。外科的肺生検に比較して、他の肺組織採取方法では、十分な鑑別は難しいかもしれない。さらに、これらの肺疾患とLAMの合併の可能性もあり、注意が必要である<sup>[7]</sup>。

## 3) 病理所見<sup>[1,2]</sup>

LAM病変は腫瘍性の平滑筋様細胞の増殖で特徴づけられる(図1)。LAM細胞は肺嚢胞壁、血管、リンパ管、細気管支に沿って小さなクラスターを形成して分布する。LAM細胞浸潤により、気道閉塞、血管壁肥厚、リンパ管破壊、静脈閉塞、ヘモジデロシス(hemosiderosis)を伴った出血像を呈する。LAM細胞は紡錘形から類上皮様形態を呈し、分裂像は稀である。結節状のLAM病変の中心部には紡錘形細胞、末梢部には類上皮細胞のLAM細胞が分布する。気腔の拡張部位ではⅡ型肺胞上皮細胞増殖、嚢胞壁における弾性線維、コラーゲン線維の破壊を認める。紡錘形細胞、類上皮細胞様のLAM細胞は、 $\alpha$ -SMA、ビメンチン、デスミンといった平滑筋抗原に対する抗体陽性を示す(図2A)。類上皮細胞はpremelanosome抗原であるgp100を認識する抗体であるhuman melanin black (HMB)45にも陽性を示した(図2B)。HMB45による免疫染色陽性所見は、小さな組織においては非常に診断に有用である。HMB45はメラニン細胞と同様に顆粒状に細胞質で陽性を示す<sup>[8]</sup>。しかし、症例によって稀にHMB45陰性の場合がある。HMB45は類上皮細胞様のLAM細胞で陽性を示し、細胞増殖性を反映するPCNA(proliferating cell nuclear antigen)とは分布が異なる。PCNA陽性細胞ではHMB45陰性のことが多く、PCNA細胞はHMB45陽性細胞よりもLAMの進行に関連している可能性が指摘されている<sup>[8]</sup>。LAM細胞はエストロゲン受容体 $\alpha$ ,  $\beta$  (ER $\alpha$ , ER $\beta$ )やプロゲステロン受容体(PR)を発現する(図3A, B)。HMB45陽性細胞の出現率は、LAM細胞全体の8.6~17.2%、ER陽性細胞は5~16%、PR陽性細胞は5~70%程度であると報告されている<sup>[9]</sup>。

疾患進行に伴って、肺嚢胞の数は増加し、LAM細胞は嚢胞壁や気管支壁に特徴的な結節性のLAM病変を形成する。過形成性のⅡ型肺胞上皮細胞が断続的に嚢胞壁を覆い、LAM病変を取り囲む。LAM病変の間質は進行に伴って複雑になり、病変内部には線維芽細胞、T細胞、肥満細胞が含まれる。そのため、TSC遺伝子変異を伴うLAM細胞の割合は4~60%程度であった<sup>[10,11]</sup>。LAM病変内には、Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3, LYVE1, podoplaninなどが陽性を示すリンパ管内皮細胞で裏打ちされたスリット状のリンパ管腔が豊富に認められ、LAM細胞に誘導されたリンパ管新生であることが報告されている。この新生リンパ管内には、LAM細胞クラスターと呼ばれるLAM細胞集塊が浮遊する像が同定されることから、LAM症

図1. LAM病変の病理所見1(HE染色)

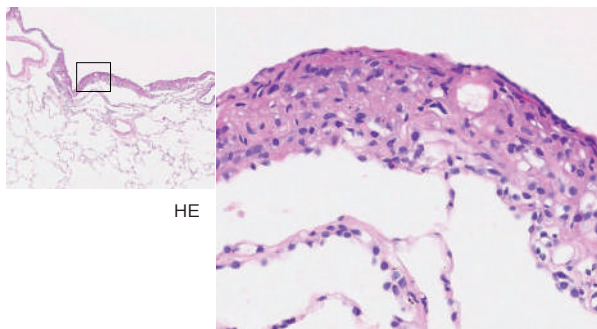


図2. LAM病変の病理所見2(免疫組織化学染色)

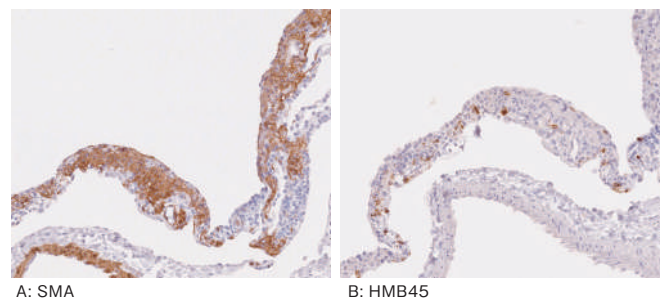
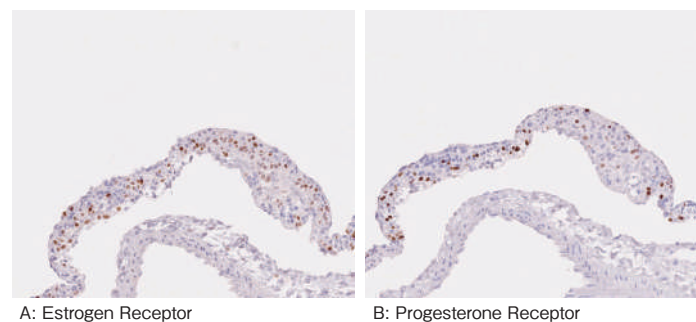


図3. LAM病変の病理所見3(免疫組織化学染色)



例におけるリンパ行性の病変進展機序が示唆される<sup>[1,12,13]</sup>。

リンパ脈管筋腫 (lymphangiomyoma) は体軸リンパ系 (後腹膜腔, 骨盤腔, 縦郭など) にリンパ節腫大または腫瘤として認められる。組織学的にはスリット状のリンパ管構造を豊富に伴ってLAM細胞が束状, 小柱状, 乳頭状に増生し, 多房性の構造を示すと報告されている<sup>[14]</sup>。後腹膜腔や骨盤腔に数cmを超える腫瘤を呈することも稀ではなく, 悪性疾患との鑑別が問題となることがある<sup>[15]</sup>。血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) は数mmから直径20cm以上のサイズまであり, 主に腎臓に発症し, HMB45陽性の平滑筋細胞様のLAM細胞, 未熟な血管, 多量の脂肪組織から形成される<sup>[1,2,16]</sup>。

#### 4) 細胞診所見

単層のリンパ管内皮細胞に被われた球状のLAM細胞集塊であるLCCは, 乳び胸水や腹水などの細胞診検体でしばしば認められるため, LAMの診断に有用である(第3章 LAMの病態の項参照)。α-SMA, HMB45, ER, PR, D2-40(あるいはVEGFR-3)による免疫染色で確認する。

乳び液中に含まれるLCC数は個人差が大きく, 単に乳び液をそのままスミア作成に使用して細胞診に提出するだけでは検出できない可能性が高い。穿刺した乳び液を遠心分離して細胞を回収し, 細胞診用スミア作成やセルブロックによる病理検査を行うことで検出しやすくなる<sup>[17]</sup>。

## [参考文献]

1. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313-27.
2. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2016;37:389-403.
3. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007;12:523-30.
4. Koba T, Arai T, Kitaichi M, et al. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. *Respirology* 2018;23:331-38.
5. Okamoto S, Suzuki K, Hayashi T, et al. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: the severity of cystic lung destruction assessed by the modified Goddard scoring system as a predictor for establishing the diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:125.
6. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337-48.
7. Futami S, Arai T, Hirose M, et al. Comorbid connective tissue diseases and autoantibodies in lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:182.
8. Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, et al. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:327-36.
9. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1002-9.
10. Badri KR, Gao L, Hyjek E, et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:663-65.
11. Miller S, Stewart ID, Clements D, et al. Evolution of lung pathology in lymphangioleiomyomatosis: associations with disease course and treatment response. *J Pathol Clin Res* 2020;6:215-26.
12. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis in lymphangioleiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1007-16.
13. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1356-66.
14. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000;31:1242-8.
15. McCormack FX, Gupta N, Inoue Y. Lymphangioleiomyomatosis. *Murray & Nadel's Text book of Respiratory Medicine*. 7<sup>th</sup> Ed, Elsevier, Inc. p.1343-62, 2022.
16. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch* 2000;67:311-29.
17. Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, Hayashi T, Gunji Y, Kunogi M, et al. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioleiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Acta Cytol* 2009;53:402-9.

### 4.3.3 血液検査

LAMの診断に血清Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Dが有用である<sup>[1,2]</sup>。2016年および2017年ATS/JRSガイドライン<sup>[3,4]</sup>では、「CT検査でLAMとして典型的な嚢胞を認めるものの臨床像、肺外の画像検査でLAMの所見(確定的なLAM所見: 結節性硬化症、血管筋脂肪腫、乳び胸水、乳び腹水、嚢胞性リンパ脈管筋腫)を認めない場合、診断のための生検を進める前にVEGF-D検査を行う事を推奨する(強い推奨, 中等度のエビデンス)」と記載されている。VEGF-Dは2006年, Seyamaら<sup>[5]</sup>がLAM患者の血清で増加していることを報告し, その後Youngら<sup>[6,7]</sup>は, 血清VEGF-Dが800pg/mL以上で, 画像等の所見と組み合わせると, 感度は60~70%, 特異度はほぼ100%でLAMの診断が可能であり, また, 600pg/mL以上でも感度は84%, 特異度は98%であったと報告している。さらに, Youngら<sup>[8]</sup>は日本, 米国, カナダが参加したMILES試験において, 血清VEGF-Dは重症度やシリムスの治療反応性を反映することを報告している。またHiroseら<sup>[9]</sup>も, 日本人コホートの検証で診断, 重症度, 治療反応バイオマーカーであること, 800pg/mL以上で診断に妥当であ



ると報告した。

このように、血清VEGF-Dの測定はガイドラインに記載されLAMの診断に有用であるが、本邦においては保険収載されていない。また、検査体制も、かつて検査会社が測定を受託していたが、2022年11月時点では一部の研究室での研究用測定に限られているなど、今後、保険診療による検査態勢が望まれる。

その他、研究レベルではLAMの血液中でEndostatin<sup>[10]</sup>、LAG-3<sup>[11]</sup>、Matrix Metalloproteinase (MMP)-2、MMP-7<sup>[12]</sup>、CA125<sup>[13]</sup>、Angiotensin Converting Enzyme<sup>[14]</sup>など様々な血液中の分子が測定され、病態、臨床データと関連している事が報告され、臨床応用が期待されている。今後、これらのバイオマーカー測定の臨床的意義が検証され、更に新たな治療標的として開発されていくことが期待されている。

## 【参考文献】

1. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et.al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1313-27.
2. McCormack FX, Gupta N, Inoue Y. Lymphangioleiomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 7th Ed (Vol.2). Broaddis VC, Ernst JD, King TEJ, et al. Elsevier, p1343-1362, 2022.
3. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748-61.
4. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337-48.
5. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, et.al. *Lymphat Res Biol* 2006;4:143-52.
6. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:199-200.
7. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010;138:674-81.
8. Young L, Lee HS, Inoue Y, et.al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:445-52.
9. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, et.al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioleiomyomatosis. *PloS one* 2019;14: e0212776.
10. Anthony M Lamattina AM, Poli S, Kidambi P, et.al. Serum endostatin levels are associated with diffusion capacity and with tuberous sclerosis- associated lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:72.
11. Liu X, Xu Y, Wu X, et.al. Soluble Immune-Related Proteins as New Candidate Serum Biomarkers for the Diagnosis and Progression of Lymphangioleiomyomatosis. *Front Immunol*. 2022;13:844914.
12. Terraneo S, Lesma E, Ancona S, et.al. Exploring the Role of Matrix Metalloproteinases as Biomarkers in Sporadic Lymphangioleiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex. A Pilot Study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:605909.
13. Glasgow CG, Pacheco-Rodriguez G, Steagall WK, et.al. CA-125 in Disease Progression and Treatment of Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018;153(2):339-348.
14. Steagall WK, Stylianou M, Pacheco-Rodriguez G, et.al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors may affect pulmonary function in lymphangioleiomyomatosis. *JCI Insight* 2019;4(5):e126703.



## 5

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) の重症度分類

疾患の重症度としては、生命予後または機能的予後などを予測する十分なエビデンスに基づいた基準が求められるが、LAMにおいて現状得られていない。LAMの呼吸機能障害としては気流閉塞に着目されることが多いが、初回検査での肺拡散能(DL<sub>CO</sub>)が低いほどその後の1秒量の低下が大きかったとする報告や<sup>[1,2]</sup>、病初期やmTOR阻害薬投与中においてDL<sub>CO</sub>は1秒量よりも大幅に減少したとする報告などもみられ<sup>[3]</sup>、病態はより複雑であると考えられる。LAMでは気胸治療などによって生じる呼吸機能障害も加わりうる。より病態に即した信頼度の高い重症度基準は今後の検討課題といえる。

LAMは国の指定難病の対象疾患(告示番号89)であり、支給認定の基準として重症度分類が用いられている(表1)(第4章 4.1 診断基準も参照のこと)。重症度分類は、「個々の指定難病の特性に応じ、日常生活又は社会生活に支障があると医学的に判断される程度」(厚生労働省告示)とされ、難治性疾患政策研究班により検討され厚生労働省によって作成されたものである。医療費助成の観点から治療必要性の高い場合に着目して、LAMの呼吸機能障害としては呼吸不全の指標となるPaO<sub>2</sub>に加えて、シロリムス治療開始の目安とされる%FEV<sub>1</sub>、その他に腎血管筋脂肪腫での出血リスクと関連する腫瘍の大きさや動脈瘤の有無、などが指標として用いられている。なお、LAMにおいて重症度Ⅱ以上が医療費助成の対象である(表中に橙破線で明示)。

表1. 指定難病でのLAMの重症度分類と医療費助成

(参照：難病情報センター“リンパ脈管筋腫症” <https://www.nanbyou.or.jp/entry/339>)

【重症度分類】★重症度Ⅰ～Ⅳとし、1つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。

呼吸機能障害			気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
I	80Torr ≤ PaO <sub>2</sub>	80% ≤ %FEV <sub>1</sub>	1年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を1つ上げる	4cm未満、かつ症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
II	70Torr ≤ PaO <sub>2</sub> < 80Torr	70% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 80%		4cm以上であるが、症状や動脈瘤(径5mm以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ脈管筋腫
III	60Torr ≤ PaO <sub>2</sub> < 70Torr	40% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 70%		大きさに関係なく症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径5mm以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
IV	PaO <sub>2</sub> < 60Torr	%FEV <sub>1</sub> < 40%		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

表中の注釈\*は第4章 4.1.2 表2を参照。橙破線が医療費助成の対象である。

### [参考文献]

1. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004;126:1867-74.
2. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2004;98:536-41.
3. Johnson J, Stewart I, Johnson SR. Disease monitoring using lung function trajectory in lymphangioleiomyomatosis: assessment in two national cohorts. *Thorax* 2022;doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217809. Online ahead of print.

## 6

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療

### 6.1 概要

LAMの特異的治療薬として使用可能なものはmTOR阻害薬であり、呼吸機能低下を抑制する効果のほか、腎血管筋脂肪腫や乳び胸水または腹水といった合併病態への効果が期待できる。しかし、mTOR阻害薬のみで対処できない場合があり、気胸や腎血管筋脂肪腫など外科的あるいは専門的手技も含めた治療選択を要する場合や、呼吸不全に対する在宅酸素療法や肺移植の検討まで、幅広い対処が必要となる。LAMの肺病変の進行速度や合併病態には個人差がみられるため、個々の患者において問題となっている病態、そして経時的な観察から今後予想される病態に焦点をあてて、各種治療や対症療法、日常管理を併せて行っていく必要がある。

### 6.2 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の薬物治療法

#### 6.2.1 mTOR阻害薬

##### 1) はじめに

現在LAMに対して保険適用のある薬剤はシロリムス(ラパリムス<sup>®</sup>)であり、国内の治験 (MLSTS試験)<sup>[1]</sup>の中間解析結果などをもとに2014年7月に薬事承認された。なお、シロリムス誘導体であるエベロリムス(アフィニートール<sup>®</sup>)はTSCに伴う腎AMLなどに対して承認されていたが、2019年8月にTSCを効能・効果として一部変更承認されたため、TSC-LAMに対する処方が可能となっている。シロリムスは別名ラパマイシンとも呼ばれ、エベロリムスなどのラパマイシン(シロリムス)類似体(rapamycin analogs)はラパログ(rapalogs)と総称されることがある。これらの薬剤はFKBP12(FK506-binding protein 12)と複合体を形成することによりmTORC1(mTOR complex 1)をアロステリックに阻害する作用をもつ<sup>[2,3]</sup>。シロリムスは米国などにおいて腎臓移植後の免疫抑制薬として承認された薬剤であったが、LAMによる呼吸機能低下の抑制、乳び胸水または腹水の改善、LAMまたはTSCの腎AMLの縮小といった効果が報告されている。

##### 2) ATS/JRSガイドライン

ATS/JRSガイドライン(2016年)<sup>[4]</sup>では、「呼吸機能に異常がある、または低下しているLAM患者には、観察よりもシロリムスによる治療を推奨する(中等度の質のエビデンスに基づく強い推奨).」としている。同ガイドラインでは、2015年5月までに公開された文献を対象としてシステマティックレビューが行われ、国際多施設共同二重盲検ランダム化比較試験(MILES試験)<sup>[5]</sup>からの情報が推奨の主な根拠となった。MILES試験では、中等度の呼吸機能障害(気管支拡張薬吸入後のFEV<sub>1</sub>が予測値の70%以下)を有するLAM患者89人に対して12ヵ月間のシロリムスまたはプラセボ投与の後、12ヵ月間の経過観察が行われ、シロリムス投与はプラセボと比較して治療期間中の呼吸機能低下を抑制し(図1)、一部のQOL指標を改善した。ただし、投与終了後1年間の観察期間において、両群とも同様に呼吸機能低下がみられた。シロリムスの初期投与量は2mg/日として開始され血中トラフ濃度5-15ng/mLを目標に調整された。上記推奨での呼吸機能異常とは、MILES試験での組み入れ基準に従って、FEV<sub>1</sub>が予測値の70%未満であることと定義している。その後、MILES試験のサブ解析により、閉経前患者と閉経後患者のいずれにおいても有効であったことなどが報告されている<sup>[6]</sup>。

### 3) その後の重要な臨床試験

ATS/JRSガイドライン(2016年)<sup>[4]</sup>が報告された後に、本邦でのLAM患者63人を対象としたシロリムス投与のオープンラベル試験(MLSTS試験)の結果が報告されている<sup>[1]</sup>。MILES試験と同様に、初期投与量を2mg/日として開始され、血中トラフ濃度5~15ng/mLを目標に投与量が調節され、各評価時点の平均投与量は1.9~2.2mg/日(最大4mg/日)、平均血中トラフ濃度は全体として $6.5 \pm 2.5$  ng/mLであった。2年間の投与により生命を脅かす重篤な有害事象は観察されず、主要評価項目であった安全性が確認された。有害事象の中で口内炎は89%とほとんどの患者で経験されたが多くの軽度で、他に頻度の高かった上咽頭炎、ざ瘡様皮疹、下痢、頭痛などを含めて、全有害事象の頻度は最初の6ヶ月間に最も多く、臨床試験の進行とともに頻度が減少した。新たな高コレステロール血症を48%に認め、14%が内服治療を要した。6ヶ月ごとに行われた高分解能CT画像によって薬剤性肺炎が3人(5%)に検出され、2人は6週間ないし14週間の休薬によって改善し、シロリムス少量再開により再発はみられず、1人はシロリムス中止に加えてステロイドパルス療法と酸素療法を要した。MLSTS試験ではMILES試験と異なってFEV<sub>1</sub>が予測値の70%を超える患者が25人(40%)含まれていたが、全体として2年間の呼吸機能は安定しており(図2)、%FEV<sub>1</sub> > 70%と%FEV<sub>1</sub> ≤ 70%の2群間においてFEV<sub>1</sub>の変化に差を認めなかった。

図1. MILES試験結果

MILES試験では、シロリムス投与群において、12ヶ月間の投与期間における1秒量(平均)の低下が抑制された。投与終了後の12ヶ月間の観察期間においては、プラセボ投与群と同様に低下がみられた。(文献5より一部改変<sup>[5]</sup>)

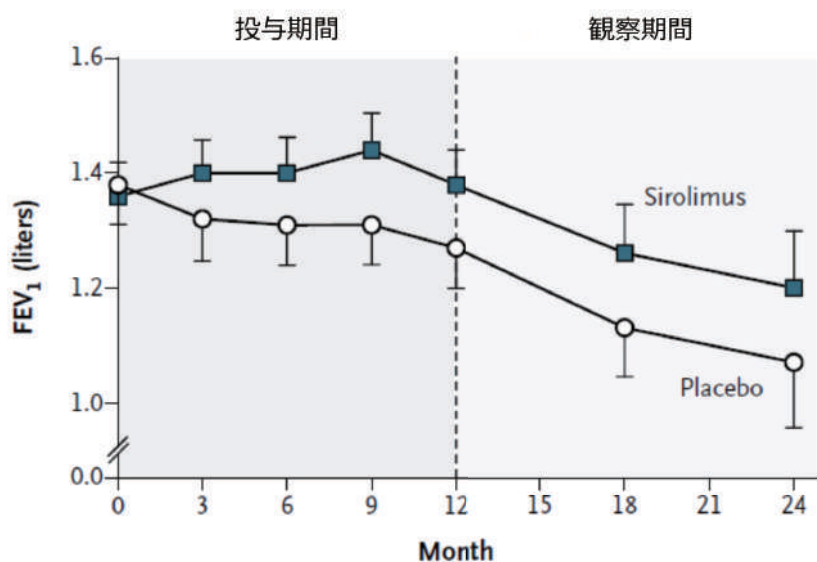
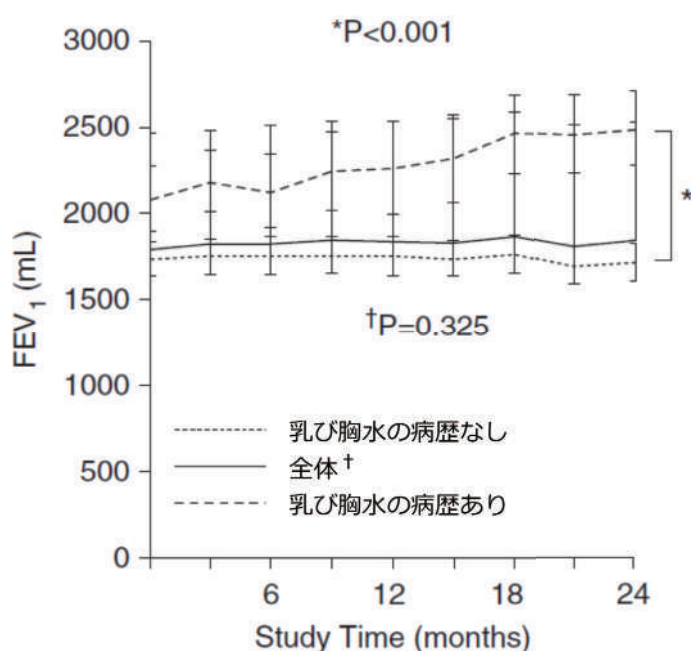


図2. MLSTS試験結果



MLSTS試験では、全体としての呼吸機能は2年間を通じて安定していた。乳び胸水の病歴のある患者ではFEV<sub>1</sub>の増加がみられた。(文献1より一部改変<sup>[1]</sup>)

#### 4) 投与の実際

ATS/JRSガイドライン(2016年)<sup>[4]</sup>では、FEV<sub>1</sub>が70%以下であることをシロリムス開始の一つの目安としている一方で、スパイロメトリーが正常であっても肺拡散能低下などの所見から治療必要と判断する場合があります。FEV<sub>1</sub>が正常であっても6～18ヶ月で3回以上といった測定によって観察された低下速度(例としてFEV<sub>1</sub>の年間90ml以上の低下)から治療を考慮しようとの意見が紹介されている。シロリムスの投与は呼吸機能低下を防止する目的であることや、効果の程度に個人差がみられること(投与によっても呼吸機能が低下する症例が存在すること)を考慮すると、経時的な観察によって将来的な呼吸機能障害の程度を予測し、遅くない時期に治療を開始することが重要と考えられる。

一方で、mTOR阻害薬の投与に際しては避妊が必要なため、挙児希望がある場合の投与開始時期の決定は大きな課題となる。既に気流閉塞または肺拡散能低下を認め、数ヶ月単位でのCT画像や呼吸機能検査で進行を認める場合は、治療必要性が高いと考えられるが、患者本人とよく話し合う必要がある。気流閉塞や肺拡散能低下などの所見を認めないか軽微であって、数ヶ月程度での経過観察で明らかな進行がみられない場合は、年単位での経過観察を行いながら治療の必要性を判断することになる。また、閉経後ではLAMの進行が緩徐となる傾向が報告されるが、緩徐ながら着実に進行する場合は経験されるため、やはり経時的な評価に基づいた判断が重要と考えられる。

シロリムスの通常の投与量は1日2mgであるが、血中シロリムス濃度が副作用に関連する可能性が示唆されることや<sup>[1,7]</sup>、血中トラフ濃度が5ng/mL未満の低用量でも有効であった報告がみられることから<sup>[8,9]</sup>、副作用が懸念される場合には1日1mgの投与で効果を判断することも選択肢であると考えられる。

シロリムス投与に際しては、薬剤の適正な使用のため、製薬会社Webサイトにおけるe-learningの受講が求められている(参照：ノーベルファーマ医療関係者向けサイト“適正にご使用いただくためのe-learning”<https://rapalimus.nobelpark.jp/elearn/>)。特に、間質性肺疾患のモニタリング、肝炎ウイルス再活性化のリスクに対する対策(参照：B型肝炎治療ガイドライン(第4版)“資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB



型肝炎対策ガイドライン” [https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/B\\_document-3\\_v2.pdf](https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_document-3_v2.pdf)), 投与中および投与終了後一定期間(12週間以上)の避妊の必要性, 生ワクチン接種の回避等は重要な注意点となり, ラパリムス®適正使用ガイド(参照: 医薬品医療機器総合機構“医療用医薬品 情報検索” <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>)において警告・禁忌の項目に記載されている。mTOR阻害薬は免疫抑制作用をもつため, 肺に間質性陰影を認めた際は, 薬剤性肺炎のみならずニューモシスチスなどの感染症も鑑別にあがる。

また, 本薬はCYP3A4およびP-糖蛋白の基質および阻害剤となるため, 併用薬剤への注意を要する。本薬投与により創傷治癒不良のおそれがあることから外科処置前に休薬期間を設けることが望ましいとされ, 海外から肺移植患者での気管支吻合部離開例(致命的)の報告があることから, 適正使用ガイドでは移植前2週間以上の休薬を行うよう記載されている。ただし, 長期間の治療中止によって病状が悪化する可能性があるため, 海外では血中半減期の比較的短いエベロリムスへ変更するなどの対策がとられることがある<sup>[10]</sup>。特に頻度の高い副作用である口内炎への予防法または対処法として, 歯科治療を済ませ口腔内の清潔を保つこと, 含嗽剤や口腔粘膜外用剤等で改善しないときは1日1mgへの減量または休薬を行うことなど, 適正使用ガイドに記載されている。

その他の副作用に関して, 症状や血液・尿検査, 胸部画像検査などによる定期的な観察を行い, 状況により精密検査, 専門科への紹介, 減薬または中止も考慮して対処する必要がある。なお, mTOR阻害薬投与中の新型コロナウイルス感染症(Coronavirus disease 2019: COVID-19)罹患に関しては, 重症化や死亡等のリスクと関連しないことが報告されている<sup>[11-13]</sup>。

## 5) エベロリムスについて

シロリムス誘導体であるエベロリムスはTSC-LAMに対して保険適用となる。TSCまたはLAMに合併したAMLへのエベロリムスの効果を検証したランダム化比較試験(EXIST-2試験)<sup>[14]</sup>における, LAM患者34人に関する部分解析, およびLAM患者24人を対象として26週間のエベロリムス投与を行ったオープンラベル試験<sup>[15]</sup>の結果から, LAMの呼吸機能低下を抑制する効果が示唆されている。LAMに対する薬物療法のシステムティックレビュー報告において, シロリムスまたはエベロリムスのいずれもが呼吸機能を安定化する効果を有し, 有害事象のほとんどは低～中等度であり許容範囲であったと結論づけている<sup>[16]</sup>。シロリムスとエベロリムスの効果を比較した試験はないが, エベロリムスがシロリムスの代替薬となりうることが想定される。

## 6) 今後の展望

早期かつ低用量のシロリムス治療の有効性について, 米国において多施設共同ランダム化比較試験が開始されている(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03150914)。mTOR阻害薬と他剤との併用療法にも期待が持たれており, シロリムスとヒドロキシクロロキン(オートファジー阻害薬)の併用療法<sup>[17]</sup>, mTOR阻害薬(シロリムスまたはエベロリムス)とシンバスタチンの併用療法<sup>[18]</sup>, シロリムス投与中の患者を含めてレトロゾール(アロマターゼ阻害薬)とプラセボを比較したランダム化比較試験<sup>[19]</sup>により, 安全性と忍容性が報告されており, いずれも呼吸機能への影響はより大規模な試験で調査される必要があるとしている。

## [参考文献]

1. Takada T, Mikami A, Kitamura N, Seyama K, Inoue Y, Nagai K, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1912-22.
2. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell* 2010;40:310-22.
3. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol* 2015;17:1550-9.
4. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al.; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748-61.
5. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al.; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-606.
6. Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, et al.; NIH Rare Lung Disease Consortium. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2019;53:1802066.
7. Bee J, Fuller S, Miller S, Johnson SR. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. *Thorax* 2018;73:369-75.
8. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 2013;51:175-83.
9. Peces R, Cuesta-López E, Peces C, Selgas R. Giant bilateral renal angiomyolipomas and lymphangioleiomyomatosis presenting after two successive pregnancies successfully treated with surgery and rapamycin. *ScientificWorldJournal* 2011;11:2115-23.
10. Warrior K, Leard LE, Nair AR, Gries CJ, Fisher AJ, Johnson SR, et al. A survey of use of mTOR inhibitors in patients with lymphangioleiomyomatosis listed for lung transplant. *Respir Med* 2022;195:106779.
11. Baldi BG, Radzikowska E, Cottin V, Dilling DF, Ataya A, Carvalho CRR, et al. COVID-19 in Lymphangioleiomyomatosis: An International Study of Outcomes and Impact of Mechanistic Target of Rapamycin Inhibition. *Chest* 2022;161:1589-93.
12. Baldi BG, Amaral AF, de Figueiredo Braga Colares P, Kairalla RA, de Oliveira MR, Carvalho CRR. COVID-19 and lymphangioleiomyomatosis: Experience at a reference center and the potential impact of the use of mTOR inhibitors. *Am J Med Genet A* 2020;182:3068-70.
13. Peron A, La Briola F, Bruschi F, Terraneo S, Vannicola C, Previtali R, et al. Tuberous sclerosis complex (TSC), lymphangioleiomyomatosis, and COVID-19: The experience of a TSC clinic in Italy. *Am J Med Genet A* 2020;182:2479-85.
14. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-24.
15. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015;46:783-94.
16. Wang Q, Luo M, Xiang B, Chen S, Ji Y. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res* 2020;21:55.
17. El-Chemaly S, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, Peters E, Haughey M, Bienfang D, et al. Sirolimus and Autophagy Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis: Results of a Phase I Clinical Trial. *Chest* 2017;151:1302-10.
18. Krymskaya VP, Courtwright AM, Fleck V, Dorgan D, Kotloff R, McCormack FX, et al. A phase II clinical trial of the Safety Of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respir Med* 2020;163:105898.
19. Lu C, Lee HS, Pappas GP, Dilling DF, Burger CD, Shifren A, et al.; Trial of an Aromatase Inhibitor in Lymphangioleiomyomatosis Group. A Phase II Clinical Trial of an Aromatase Inhibitor for Postmenopausal Women with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:919-928.

### 6.2.2 ホルモン療法, ドキシサイクリン, その他の薬剤

#### 1) ホルモン療法 (抗エストロゲン療法)

##### a. ATS/JRS ガイドライン (2016年) の見解

LAMはほぼ女性にのみ発症すること、妊娠中やエストロゲン製剤への曝露後に症状が悪化した報告がみられること<sup>[1-4]</sup>、閉経後の経過は比較的安定していることなどから<sup>[5]</sup>、女性ホルモンの病態への関与が想定され、

抗エストロゲン作用を有する各種の薬剤が過去に広く使用された。しかし、ATS/JRS ガイドライン(2016年)<sup>[6]</sup>では、2015年5月までに公開された論文をもとにLAMに対するホルモン療法に関するシステマティックレビューが行われた結果、「LAMの治療としてホルモン療法を使用しないことを提案する(非常に低い質のエビデンスに基づく条件付き推奨).」とされた。これはホルモン療法の効果を検証したランダム化比較試験がなく、複数の症例集積研究において一貫した効果が示されていないことによる。なお、ホルモン療法には、黄体ホルモン製剤、ゴナドトロピン放出ホルモン(Gonadotropin releasing hormone: GnRH) アゴニスト、タモキシフェン、卵巣摘出術が含まれた。

なお、同ガイドラインでは備考として、LAM以外の適応症に対して既にホルモン療法を使用している患者の場合、選択的エストロゲン受容体調節薬(Selective Estrogen Receptor Modulator : SERM)などのエストロゲン受容体作動薬は中止することを提唱している。LAM以外の適応症のために投与されているGnRHアゴニストまたは黄体ホルモン製剤などはその限りではないとしている。

#### b. その後の臨床研究報告

2015年5月以降2022年8月31日現在までを対象に、Pubmedおよび米国国立医学図書館による臨床研究データベース(ClinicalTrials.gov[<https://clinicaltrials.gov/>]), 国立保健医療科学院による臨床研究情報ポータルサイト[<https://rctportal.niph.go.jp/>]を用いてLAMに対するホルモン療法を検索したところ、臨床試験報告が1件みられ、本報告は閉経後のLAM患者を対象にアロマターゼ阻害薬であるレトロゾールとプラセボを比較した米国での多施設共同ランダム化比較試験であった<sup>[7]</sup>。この試験では、閉経後LAM患者17人がレトロゾール2.5mg/日(n=9)またはプラセボ(n=8)を12ヶ月間投与される群に無作為に割り付けられた。各グループの5人がベースラインでシロリムスを服用しており、治療期間中も継続された。試験中に各グループから1人ずつが離脱、合計15人が試験を完了し、レトロゾール群(n=8)とプラセボ群(n=7)の有害事象に有意差はみられなかった。1アームあたり25人の患者登録という目標が達成されなかったため、レトロゾールの有効性を計画どおりに評価できなかったが、事後解析において、レトロゾールで治療された患者とプラセボで治療された患者からシロリムスの使用有無とベースラインFEV<sub>1</sub>でマッチングされた8つのペアが作成され比較された結果、6つのペアにおいて、レトロゾールで治療された患者のFEV<sub>1</sub>の改善がより良好であることが示された。すなわち、シロリムスを服用している患者を含め、閉経後のLAM患者におけるレトロゾール治療の安全性が確認され、主要評価項目であったFEV<sub>1</sub>の改善に関しては結果が示されなかったものの事後解析の結果からは効果が示唆された。

#### c. 本手引きの見解と今後の課題

以上のように、現時点においてホルモン療法の推奨に足る根拠は得られていない。一方で、遡って2010年欧州呼吸器学会(European Respiratory Society : ERS)によるLAMの診療ガイドライン<sup>[8]</sup>では、mTOR阻害薬の一般使用が推奨されない段階、すなわちLAMに対する特異的治療薬が存在しなかった時点において、LAMに対するホルモン療法を推奨しないとしながらも、呼吸機能低下や症状の進行が急速である患者においてプロゲステロンの筋肉内注射による投与を考慮してよいとしている。プロゲステロンを使用する際は、3ヶ月毎の呼吸機能検査と評価を行い、12ヶ月後においても呼吸機能低下や症状の進行が同様に持続している場合は中止すべきとしている。この根拠は示されていないが、プロゲステロンの効果が示唆された後ろ向き観察研究<sup>[9]</sup>などの結果を受けての推奨と思われる。同研究では、対象となった英国人LAM患者43人中21人がプロゲステロンを投与されており(筋肉内注射12人、経口投与8人、両者の併用1人、全員が1日平均10mg以上の投与であった)、閉経前患者における比較でプロゲステロンを投与されていた患者は投与されていない患者に比して初回の呼吸機能が有意に低かったのに対してFEV<sub>1</sub>の年間低下が小さい傾向がみ

られ、プロゲステロン投与開始前後の呼吸機能検査データが得られた6患者においてはプロゲステロン開始後のFEV<sub>1</sub>および肺拡散能の低下速度が有意に減少したとの結果が示されている。欧米で使用されている酢酸メドロキシプロゲステロン筋肉内注射製剤は本邦では未発売のため、この推奨を本邦で適用する場合はカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン週1回の筋肉内注射または酢酸メドロキシプロゲステロン内服、あるいはGn-RHアゴニストの4週毎の筋肉内注射を代替案と考える。一般使用を推奨する根拠は得られておらず、保険適用もないが、LAMの進行による呼吸機能低下が急速でmTOR阻害薬による効果も乏しい場合、これらのホルモン療法薬を効果と副作用の慎重な観察のうえにERSによる診療ガイドラインに従って用いることは考える。今後において、使用薬剤や対象者基準、シロリムス併用の有無等が検討されたうえでのランダム化比較試験が望まれる。

## 2) ドキシサイクリン

MMPなどのタンパク分解酵素はLAMの肺嚢胞形成に関与している可能性があり<sup>[10]</sup>、LAM患者の肺組織や血清でMMP-2またはMMP-9が過剰発現していることから<sup>[11,12]</sup>、MMP阻害はLAMの治療法となる可能性が考えられる。ドキシサイクリンはMMPの産生および活性を阻害するテトラサイクリン系抗生物質であり、ドキシサイクリン投与によりLAM患者の重度の呼吸機能障害が改善したとする症例報告が注目された<sup>[13]</sup>。しかし、ATS/JRSガイドライン(2016年)<sup>[6]</sup>では、2015年5月までに公開された論文をもとにLAMに対するドキシサイクリン投与に関するシステマティックレビューが行われた結果、「LAMの治療としてドキシサイクリンを使用しないことを提案する(低い質のエビデンスに基づく条件付き推奨).」とされた。2件の非対照試験<sup>[14,15]</sup>と1件のランダム化比較試験<sup>[16]</sup>、非対照試験の3年後の追跡評価<sup>[17]</sup>を含めたレビューにより、LAM患者に対するドキシサイクリン投与による有益な効果は確認されなかったとし、有害性として消化器症状と光線過敏症が挙げられた。

2015年5月以降2022年8月31日現在までを対象に、PubmedおよびClinicalTrials.gov、臨床研究情報ポータルサイトを用いてLAMに対するドキシサイクリン投与に関する臨床研究報告について検索したところ、新たなものはみられなかった。

以上より、現時点においてドキシサイクリン投与の推奨に足る根拠は得られていない。しかし、ATS/JRSガイドライン(2016年)<sup>[6]</sup>の根拠となったランダム化比較試験および非対照試験で参加者数が限られていたことなどから、結論には至らないものと考えられ、mTOR阻害薬など他の治療法との併用も含め、今後の検証が望まれる。

## 3) その他の薬剤

PubmedおよびClinicalTrials.gov、臨床研究情報ポータルサイトを用いて、2022年8月31日現在までのLAMに対する薬剤投与の臨床試験について検索を行った。mTOR阻害薬、ホルモン療法、ドキシサイクリンを除いて、結果が論文として報告されているものは3試験確認され、ヒドロキシクロロキン(オートファジー阻害薬)とシロリムスの併用療法<sup>[18]</sup>、シンバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)とmTOR阻害薬(シロリムスまたはエベロリムス)の併用療法<sup>[19]</sup>、セレコキシブ(COX-2選択的阻害薬)<sup>[20]</sup>のいずれも非対照試験であった。3報告において重篤または用量制限的な有害事象はみられず、安全性と忍容性が確認されたとし、呼吸機能への影響はより大規模な試験で調査される必要があるとしている。



## [参考文献]

1. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;5:289-90.
2. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986;87: 277-8, 293.
3. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002;57:1085-6.
4. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987;91:782-5.
5. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628-33.
6. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al.; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748-61.
7. Lu C, Lee HS, Pappas GP, Dilling DF, Burger CD, Shifren A, et al. ; Trial of an Aromatase Inhibitor in Lymphangioleiomyomatosis Group. A Phase II Clinical Trial of an Aromatase Inhibitor for Postmenopausal Women with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:919-928.
8. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14-26.
9. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628-33.
10. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267-75.
11. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Inoue H, Seyama K, Nishimura M. Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respir Med* 2009;103:124-9.
12. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997;28:1071-8.
13. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med* 2006;354:2621-2.
14. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol* 2011;37:424-30.
15. Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *J Bras Pneumol* 2013;39:5-15.
16. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2014;43:1114-23.
17. Baldi BG, Ribeiro Carvalho CR. Doxycycline in lymphangioleiomyomatosis: not all questions are answered. *Eur Respir J* 2014;43:1536-7.
18. El-Chemaly S, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, Peters E, Haughey M, Bienfang D, et al. Sirolimus and Autophagy Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis: Results of a Phase I Clinical Trial. *Chest* 2017;151:1302-1310.
19. Krymskaya VP, Courtwright AM, Fleck V, Dorgan D, Kotloff R, McCormack FX, et al. A phase II clinical trial of the Safety Of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex. *Respir Med* 2020;163:105898.
20. El-Chemaly S, Taveira-DaSilva A, Bagwe S, Klonowska K, Machado T, Lamattina AM, et al. Celecoxib in lymphangioleiomyomatosis: results of a phase I clinical trial. *Eur Respir J* 2020;55:1902370.

### 6.2.3 吸入気管支拡張薬

#### 1) 臨床および病態背景

2016年および2017年ATS/JRSガイドライン<sup>[1,2]</sup>では気管支拡張薬に関するクリニカルクエスチョン(clinical question:CQ)は作成されていない。2010年ERSによるLAMの診療ガイドライン<sup>[3]</sup>では、「吸入気管支拡張薬は、気流閉塞のある患者で試験的に使用し、反応が観察された場合は継続する必要がある。推奨の強さ:中等度、



益：実質的，エビデンスの質：低，コンセンサス：非常に良い。」とされたが，エビデンスは示されなかった．LAMの呼吸器症状として労作時息切れが最も多く，7割程度に認められている<sup>[4,5]</sup>．最も頻度の高い呼吸機能検査異常は気流閉塞と肺拡散能低下であり，それぞれ5～6割程度に認められる<sup>[5,6]</sup>．LAM患者の多くで心肺運動負荷試験での最大酸素摂取量の低下がみられ，FEV<sub>1</sub>低下と肺拡散能低下はその予測因子であった<sup>[7,8]</sup>．LAMでは高い頻度で動的肺過膨張が観察され(単施設での調査において55%)，気流閉塞および肺拡散能低下と相関し，運動負荷による呼吸困難および酸素飽和度の低下と関連していた<sup>[9]</sup>．また，LAMの6～30%に気道可逆性を認めたと報告されている<sup>[10-14]</sup>．国内のLAM患者30人の移植摘出肺の組織学的検討から，すべての患者の気管支壁にLAM病変(LAM細胞の増殖とリンパ管増生)を認めたほか，単核細胞浸潤，杯細胞過形成，扁平上皮化生，基底膜肥厚といった慢性気道炎症の所見を高頻度に認めたと報告されている<sup>[15]</sup>．実臨床においては，37～55%の患者が吸入気管支拡張薬の投与を受けており<sup>[4,10,11]</sup>，処方されている薬剤は長時間作用性抗コリン薬(Long-acting muscarinic antagonist：LAMA)，長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(Long-acting  $\beta_2$ -agonist：LABA)，短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(Short-acting  $\beta_2$ -agonist：SABA)，短時間作用性抗コリン薬(Short-acting muscarinic antagonist：SAMA)から様々な組み合わせで用いられ，海外では吸入ステロイド(Inhaled corticosteroids：ICS)も比較的使用されているようである<sup>[10]</sup>．

## 2) 臨床研究報告と本手引きの見解

2022年8月31日現在までを対象に，PubmedおよびClinicalTrials.gov，臨床研究情報ポータルサイトを用いて，LAMに対する気管支拡張薬投与の臨床研究に関して検索したところ，1つの後ろ向き観察研究と1つの無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験がみられた<sup>[14,16]</sup>．ClinicalTrials.govでは，LAMに対するアルブテロールの定量噴霧式吸入器またはネブライザーを用いた気管支拡張効果のオープンラベル試験が登録されているが未完了であった(ClinicalTrials.gov Identifier：NCT01799538)．報告された1つの後ろ向き観察研究において<sup>[16]</sup>，米国国立衛生研究所(National Institutes of Health：NIH)でフォローされていたLAM患者426人の解析が行われ，シロリムスを投与されていない患者においては，吸入 $\beta_2$ 刺激薬を使用している患者は使用していない患者に比してFEV<sub>1</sub>が有意に低く，年間低下も有意に大きかったが，シロリムス投与中の患者においては，吸入 $\beta_2$ 刺激薬を使用している患者と使用していない患者の間にFEV<sub>1</sub>の有意差を認めず，吸入 $\beta_2$ 刺激薬を使用している患者は使用していない患者に比してFEV<sub>1</sub>の年間低下が有意に小さかった．シロリムス投与中の患者においては吸入 $\beta_2$ 刺激薬がFEV<sub>1</sub>を安定化した可能性が考えられた．なお， $\beta_2$ 刺激薬の使用なし，LABAまたはSABAの単剤使用，両者の併用によって4グループに分けたFEV<sub>1</sub>の年間低下の多重比較検定では，使用なしのグループと両者を併用したグループとの比較でのみ有意差を認めた．一方のプラセボ対照クロスオーバー試験では<sup>[14]</sup>，単施設38人のLAM患者に対して盲検下でのサルブタモール400 $\mu$ g吸入またはプラセボ吸入の30分後に呼吸機能検査および運動負荷試験(一人に対して異なった期日にサルブタモールとプラセボのそれぞれ1回ずつの試験)が行われた．サルブタモール吸入後ではプラセボ吸入後に比して気流閉塞のわずかな改善がみられたが(プラセボ吸入後FEV<sub>1</sub> 2.27 $\pm$ 0.7 Lに対してサルブタモール吸入後FEV<sub>1</sub> 2.4 $\pm$ 0.67 L， $p<0.001$ )，動的肺過膨張(最大吸気量減少量)や運動持続時間，呼吸困難スコアに有意な改善はみられなかった．

以上より，現時点においてLAMに対する吸入気管支拡張薬投与の推奨に足るエビデンスは得られていない．しかし，LAMの実臨床において吸入気管支拡張薬は既に広く用いられているうえ，閉塞性換気障害を認める場合には，慎重な効果判定のうえにCOPDに準じた吸入気管支拡張薬を使用することは妥当と考えられる．今後，吸入気管支拡張薬のほかICSや内服薬等も含めて，症状，運動耐容能，QOL，予後といった指標を含めた効果の検証が望まれる．

## [参考文献]

1. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748–61.
2. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al.; ATS Assembly on Clinical Problems. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337–48.
3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14–26.
4. 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;60:570–77.
5. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105–11.
6. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, et al.; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig* 2016;54:193–200.
7. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1427–31.
8. Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Lymphangioleiomyomatosis: the pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(4 Pt 1):1368–76.
9. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:341–8.
10. Johnson J, Johnson SR. Cross-sectional study of reversible airway obstruction in LAM: better evidence is needed for bronchodilator and inhaled steroid use. *Thorax* 2019;74:999–1002.
11. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, Harari S, Cassandro R, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2009;136:1596–1603.
12. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1072–6.
13. Yen KT, Putzke JD, Staats BA, Burger CD. The prevalence of acute response to bronchodilator in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respirology* 2005;10:643–8.
14. Baldi BG, de Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. A pilot study assessing the effect of bronchodilator on dynamic hyperinflation in LAM. *Respir Med* 2013;107:1773–80.
15. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Okada Y, Kondo T, Date H, et al. Bronchial involvement in advanced stage lymphangioleiomyomatosis: histopathologic and molecular analyses. *Hum Pathol* 2016;50:34–42.
16. Le K, Steagall WK, Stylianou M, Pacheco-Rodriguez G, Darling TN, Vaughan M, et al. Effect of beta-agonists on LAM progression and treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E944–53.

## 6.3 合併する病態の治療

### 6.3.1 気胸

LAMでは気胸の合併頻度が高く、LAM患者の半数以上が気胸を経験し、うち7割以上に気胸の再発が認められ、一人あたりの平均気胸回数は3.5–4.4回と報告されている<sup>[1]</sup>。LAMの気胸は反復することが多く、また難治性のことも多いため、通常の気胸治療とともに再発防止策も検討する必要がある。2016年および2017年ATS/JRSガイドラインでは初発気胸の際に胸膜癒着療法を行うことが推奨されているが<sup>[2]</sup>、必ずしも胸腔全体にわたって均一に癒着するわけではなく再発に際して治療を難しくする可能性があることや、将来肺移植の適応となった際に過去に受けた胸膜癒着療法の影響で癒着剥離に時間がかかり、さらに出血リスクが伴うなどの問題点がある。そのため癒着による気胸防止策ではなく、臓側胸膜を肥厚させることにより気胸再

発を防止する全肺胸膜カバリング術(Total Pleural Covering : TPC)が考案され報告されてきた<sup>[3,4]</sup>。使用されるOxidized regenerated cellulose(ORC)シートは生体吸収性製剤のため、ほとんど癒着することなく胸膜肥厚をもたらすことができる<sup>[5]</sup>。定性的システマティックレビューの結果、TPCは胸膜癒着によらずLAMの気胸を予防する効果が期待できるとされ、LAMに伴う気胸の再発予防策として考慮して良い(弱い推奨)とされている<sup>[6]</sup>。

国内ではTPCを実施し、その実績を報告する施設が徐々に増加している。Kuriharaら<sup>[3]</sup>は気胸でTPCを受けた43例(54気胸)のLAM患者に関する11年間の後ろ向き研究を行い、TPC前の気胸頻度( $0.544 \pm 0.606$ 回/月)に対するTPC後の気胸頻度( $0.008 \pm 0.019$ 回/月)の減少からTPCは術後の気胸の頻度を有意に減らすことを示した( $P < 0.0001$ )。

後に、Suzukiら<sup>[7]</sup>は、気胸の前治療歴のないLAM患者の気胸に対してTPCを実施した成績を報告している。平均観察期間27ヶ月(14.7～56.4ヶ月)でのTPC後の気胸の再発率は60気胸(52例)中14気胸(12例)(23.3%)、Kaplan-Meier法によるTPC後の無再発率は2.5年で81.1%、5年で64.1%であったとしている。また、TPC前後での呼吸機能検査を比較したところ、%VCの中央値(四分位範囲)はTPC前85.7%(79.7;98%)に対してTPC後87.2%(72.3;95.6%)、%FEV<sub>1</sub>はTPC前86.8%(77.5;96.0%)に対してTPC後86.5%(64.9;88.9%)と、TPC後の肺活量や1秒量に有意な低下はみられなかったと報告している<sup>[7]</sup>。Sakuraiら<sup>[8]</sup>はTPCを行った24気胸(18例)でのKaplan-Meier法を用いたTPC術後5年間の気胸無再発率は82.9%であったと報告している。24気胸(18例)中16気胸(12例)は術後にシロリムスの投与を受け、術後シロリムス投与下での観察期間(中央値26.8ヶ月)において気胸の再発を認めず、術後シロリムス投与を受けなかった8気胸(6例)では観察期間(中央値11.4ヶ月)において4気胸(3例)の再発を認め、術後のシロリムス内服の有用性が指摘されている<sup>[8]</sup>。

海外からのTPCの報告はないが、国内では実施施設の広がりが見られており、LAMだけでなく嚢胞性肺疾患であるBirt-Hogg-Dubé症候群の気胸の手術にもTPCが実施されている<sup>[9-11]</sup>。TPCについてATS/JRSガイドラインでは胸膜癒着療法に代わる治療法として触れられてはいるが、その効果についてはさらなる研究が必要とされるにとどまっており<sup>[2]</sup>、TPC治療後の長期にわたる効果や安全性などの検討が今後さらに期待される。

気胸に対する胸腔鏡手術は保険適用であるが、ORCシートなどの使用は現在のところ保険適用外である。TPCが可能な施設はまだ限られており、手技の標準化と普及により、TPCが気胸の標準治療の一つとなることが望まれる。

### 6.3.2 腎血管筋脂肪腫

腎血管筋脂肪腫(AML)はCTなどの画像検査で脂肪成分を認める腫瘍として診断される。症状としては腹痛や血尿がみられることがある。TSC-LAMに合併した腎AMLの頻度は80～100%、孤発性LAMでは22～57%であったと報告される<sup>[12]</sup>。Yeohら<sup>[13]</sup>は、孤発性LAMに合併した腎AMLの平均腫瘍径29mmに対して、TSC-LAMに合併した腎AMLの平均腫瘍径は61mmと大きく、さらに腎AMLを両側性に持つ割合は孤発性LAMの40%に対してTSC-LAMで84%と高い頻度であったが、出血やインターベンションの適応となった頻度にはTSC-LAMと孤発性LAMとで有意差はなかったと報告している。

AMLの治療目的は腎機能の保持、AML増大の抑制、動脈瘤からの出血の予防である。特に1番の問題点は、動脈瘤などの新生血管からの出血による腎AMLの破裂であり、出血のリスクファクターとしてAMLの大きさだけでなく、動脈瘤の径も重要視される。2018年のTSCの診断基準及び治療ガイドラインでは、ごく小さな病変は1～2年に1回、明らかな病変を有する場合は半年～1年に1回の画像検査が推奨されている<sup>[14]</sup>。有症状時は治療適応となるほか、無症状時でも増大速度や出血リスクが高いと判断された際に予防的な治療介



入が必要となる。治療は動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization : TAE)もしくはmTOR阻害薬の投与による。

mTOR阻害薬に関しては、AMLを有するTSCまたはLAMの21症例に対してシロリムスの投与を行ったCAST試験(The Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial)において、AMLの約40～60%の縮小が認められた<sup>[15]</sup>。主にTSC症例に合併したAMLを対象としたEXIST-2試験(TSC 113例、孤発性LAM 5例)では、エベロリムスを内服した患者77例中39例(55%)が、服用後24週の時点で標的AMLの容積計の少なくとも50%の縮小率を認め、エベロリムスの有用性が示されている<sup>[16]</sup>。

TSCの診断基準及び治療ガイドライン<sup>[14]</sup>ではTSCに合併する腎AMLに対し、長径4cm以上もしくは腫瘍内動脈瘤5mm以上をエベロリムスの一般的な適応基準としている。mTOR阻害薬はAMLの縮小効果を期待することができるが、投薬中止によりAMLの再増大の可能性があるため長期投与を必要とする。分子標的薬であるため定期的な通院が必要となり、避妊も必要となる。また、創傷治癒遅延の可能性から外科的手術の際には一定期間の休薬を行う。

現在のところ、孤発性AML(AML単独)に対しては、mTOR阻害薬は保険適用薬としての承認を得ていない。一方、TSCに伴うAMLには、エベロリムスが承認されている。孤発性LAMに伴うAMLには、併存するLAMに対してシロリムスが保険適用薬となっているため、AMLに対する治療が必要な場合にはシロリムス投与を選択肢として考慮できる。

TSCの診断基準及び治療ガイドライン<sup>[14]</sup>ではmTOR阻害薬による治療の適応と同様に腫瘍の長径4cm以上もしくは腫瘍内に直径5mm以上の動脈瘤がある場合に予防的TAEを推奨している。2010年欧州呼吸器学会によるLAMの診断と管理に関するガイドライン<sup>[17]</sup>でも、無症状で腫瘍径4cm未満の腎AMLに対しては積極的な治療は行わず、年1回の超音波検査を推奨し、腫瘍径が4cmを超えるもの、または5mmを超える動脈瘤がある場合には出血のリスクが高いため年2回の超音波検査を行いTAEが考慮されるとしている。

TAEは比較的低侵襲であり繰り返し施行できるためAMLの局所治療として有用である。Katoら<sup>[18]</sup>は、径5mm以上の動脈瘤がある、もしくは腹部症状のある腎AMLに対してTAEを行い、TAE後平均11ヶ月(6～14ヶ月)で平均69%(21～95%)のAMLの容積減少が認められたと報告している。また妊娠中はAMLが増大し破裂することにより出血性ショックや胎児死亡のリスクがあるため<sup>[19]</sup>、妊娠前にAMLの評価を行い、必要であれば先に予防的治療としてTAEを行っておくことが望ましい。Toeiらは、血管豊富なAMLもしくは径5mm以上の動脈瘤のあるAMLに対して妊娠前にTAEを行った7例において、TAE前、妊娠前、妊娠中、出産後でAMLの大きさの評価をした。TAEから妊娠までの期間は平均22ヶ月であり、TAE前のAMLの腫瘍容積を100%として比較し、妊娠前52±23%(28～84%)、妊娠中45±20%(29～82%)、出産後42±24%(14～84%)と腫瘍はTAE前より縮小を維持した<sup>[19]</sup>。TAEにより腫瘍縮小効果が得られた後にも長期的には再治療が必要になる可能性がある。

AMLの急性出血に対する治療としてはTAEが第一選択となるが、AMLの予防的治療としてTAEまたはmTOR阻害薬のどちらを第一選択とするかに関し、両者を比較した報告はない。しかしmTOR阻害薬とTAEの2つの選択肢があることは、個々の臨床状況から泌尿器科や放射線科などと連携し、治療方針を決定できるというメリットがある。例えばTSC-LAMではmTOR阻害薬を使用すれば、TSC関連の他の病変や症状に対しても効果が得られる可能性がある。また、TAEは施術中に透視台の上で安静を保つ必要があるため、TSC関連神経精神症状のあるTSC-LAM患者では実施しにくい治療になるかもしれない。

孤発性LAMに合併したAMLでは、LAMに対してシロリムス投与が必要であれば、同時にAMLにも縮小効果が期待できる。LAMが軽症でmTOR阻害薬の適応がない場合や拳児希望などにより投与を見合わせる必要

がある場合は、TAEが優先的な選択肢となりうる。関連科と連携のうえ、mTOR阻害薬とTAEのそれぞれに生じる副作用等の情報も提示したうえで、患者本人とよく相談を行う必要がある。

### 6.3.3 乳び胸水、乳び腹水

LAM病変は豊富なリンパ管新生を伴っており、そのリンパ管に破綻が生じると乳び胸水・乳び腹水が生じる。乳び喀痰、乳び尿、乳び便、乳び性の帯下も報告されている。乳び液中にはLCCが含まれている<sup>[20,21]</sup>ため診断的価値(細胞診診断)がある<sup>[2,22]</sup>。

乳び液貯留が軽度であれば生活指導、脂肪制限食などで管理可能な場合もあるが、管理困難な場合や症状を伴う場合には、mTOR阻害薬の投与を考慮する。ATS/JRSガイドラインでは、ドレナージなどの侵襲的治療を行う前にmTOR阻害薬の内服治療を行うことが提案されている<sup>[23]</sup>。乳び液貯留に対するmTOR阻害薬による効果発現には数ヶ月かかることもあり、また治療を中断すると再貯留しうる<sup>[23]</sup>。そのため治療により乳び液が消失したとしても基本的に治療を継続する必要がある。mTOR阻害薬で乳び液のコントロールが不良な場合には、GnRH療法による偽閉経療法(保険適用外)の併用が奏功する症例が経験されるため、個々の状況に応じて慎重な効果判定のうえに試みることは妥当と考えられる。

### 6.3.4 肺高血圧

右心カテーテル検査による平均肺動脈圧25 mmHg以上で肺高血圧(pulmonary hypertension; PH)と診断される<sup>[24]</sup>。CottinらはPHを呈したLAMの組織学的検討を行い、LAM細胞浸潤を伴った肺動脈のリモデリングを認めた<sup>[25]</sup>ことから、LAMに発症するPHは5群に分類される<sup>[24,26]</sup>。しかし106例のLAM中16例において、心エコー検査、肺拡散能検査の結果からPHが疑われ、うち6例が平均肺動脈圧25 mmHg以上のprecapillary PHを呈し、PHは呼吸機能低下と相関していた<sup>[27]</sup>ことから、PHは3群に分類された方が好ましいとの議論がある<sup>[24,27]</sup>。在宅酸素療法の導入、労作に応じた適正な酸素吸入量の決定により、低酸素血症を避けることが、最も重要な治療である。肺高血圧に対する投薬の有効性についての十分なエビデンスは存在しないが、症例によっては慎重に投薬加療がなされる<sup>[25]</sup>。

## [参考文献]

1. Cooley J, Lee YCG, Gupta N. Spontaneous pneumothorax in diffuse cystic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:323-33.
2. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337-48.
3. Kurihara M, Mizobuchi T, Kataoka H, Sato T, Kumasaka T, Ebana H, et al. A Total Pleural Covering for Lymphangioleiomyomatosis Prevents Pneumothorax Recurrence. *PLoS One* 2016;11:e0163637.
4. Noda M, Okada Y, Maeda S, Sado T, Sakurada A, Hoshikawa Y, et al. An experience with the modified total pleural covering technique in a patient with bilateral intractable pneumothorax secondary to lymphangioleiomyomatosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010;16:439-41.
5. Ebana H, Hayashi T, Mitani K, Kobayashi E, Kumasaka T, Mizobuchi T, et al. Oxidized regenerated cellulose induces pleural thickening in patients with pneumothorax: possible involvement of the mesothelial-mesenchymal transition. *Surg Today* 2018;48:462-72.
6. 林田美江, 和田洋典, 北口良晃, 他. リンパ脈管筋腫症に伴う気胸の再発予防策として胸腔鏡下全胸膜カバリング術は推奨されますか?. *日本呼吸器学会雑誌* 2020;9:151-9.
7. Suzuki E, Kurihara M, Tsuboshima K, Watanabe K, Okamoto S, Seyama K. The effects of total pleural covering on pneumothorax recurrence and pulmonary function in lymphangioleiomyomatosis patients without history of pleurodesis or thoracic surgeries for pneumothorax. *J Thorac Dis* 2021;13:113-24.



8. Sakurai T, Arai T, Hirose M, Kojima K, Sakamoto T, Matsuda Y, et al. Reduced risk of recurrent pneumothorax for sirolimus therapy after surgical pleural covering of entire lung in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:466.
9. Okada A, Hirono T, Watanabe T, Hasegawa G, Tanaka R, Furuya M. Partial pleural covering for intractable pneumothorax in patients with Birt-Hogg-Dube Syndrome. *Clin Respir J* 2017;11:224-9.
10. Takegahara K, Yoshino N, Usuda J. A Case of Recurrent Pneumothorax Associated with Birt-Hogg-Dube Syndrome Treated with Bilateral Simultaneous Surgery and Total Pleural Covering. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017;23:309-12.
11. Mizobuchi T, Kurihara M, Ebana H, Yamanaka S, Kataoka H, Okamoto S, et al. A total pleural covering of absorbable cellulose mesh prevents pneumothorax recurrence in patients with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:78.
12. 林田美江, 安藤克利, 関谷充晃, 他. 孤発性LAMに伴う腎血管筋脂肪腫においてmTOR阻害薬の投与を考慮しますか?. *日本呼吸器学会雑誌* 2017;6:225-34.
13. Yeoh ZW, Navaratnam V, Bhatt R, McCafferty I, Hubbard RB, Johnson SR. Natural history of angiomyolipoma in lymphangioleiomyomatosis: implications for screening and surveillance. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:151.
14. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン改訂委員会; 金田眞理ほか. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—. *日本皮膚科学会雑誌*. 2018;128:1-16.
15. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.
16. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-24.
17. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14-26.
18. Kato H, Kuwatsuru R, Inoue T, Okada S, Aida M, Yamashiro Y. Superselective Transcatheter Arterial Embolization for Large Unruptured Renal Angiomyolipoma in Lymphangioleiomyomatosis. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:958-65.
19. Toei H, Zhang X, Seyama K, Yashiro D, Kuwatsuru Y, Kuwatsuru R. Prophylactic renal artery embolization before pregnancy in patients with lymphangioleiomyomatosis and renal angiomyolipoma. *J Int Med Res* 2022;50: 3000605221123897.
20. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1356-66.
21. Mitani K, Kumasaka T, Takemura H, Hayashi T, Gunji Y, Kunogi M, et al. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangioleiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Acta Cytol* 2009;53:402-9.
22. 難治性疾患・肺高血圧に関する調査研究. 指定難病89 リンパ脈管筋腫症(LAM). <http://irdph.jp/lam/index.php>.
23. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:748-61.
24. Simonneau G, Montani D, Celmajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
25. Cottin V, Harari S, Humbert M, et al; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"PP). Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012;40:630-40.
26. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
27. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:74.

## 6.4 肺移植

LAMの薬物治療としてmTOR阻害薬の治療は標準的となっているが、薬物治療にもかかわらず呼吸不全が徐々に進行する場合、適応あれば肺移植を考慮する必要がある<sup>[1,2]</sup>。

2021年に国際心肺移植学会から肺移植に関する合意文書(Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation)が発表された<sup>[3]</sup>。この中で示されたLAMの肺移植の適応について表1に示す。合意文書では、LAM患者で肺移植の評価のため患者を紹介するタイミングは、mTOR阻害薬による治療にもかかわらず、呼吸機能障害が重篤(例えば%FEV<sub>1</sub><30%)、労作時呼吸困難(NYHA Class IIIあるいはIV)、安静時低酸素血症、肺高血圧、難治性気胸のいずれかを認める場合とされている。また、肺移植の登録をするタイミングは、前述の紹介をするタイミ

表1. LAMにおける肺移植の適応(International Society for Heart and Lung Transplantation, 2021年)<sup>[3]</sup>

(注意；エベロリムスはわが国では孤発性LAM患者には適応外である)

#### 肺移植の評価のため患者を紹介するタイミング

mTOR阻害剤による治療にもかかわらず以下のいずれかを認める場合

呼吸機能障害が重篤(例えば %FEV<sub>1</sub>< 30%)

労作時呼吸困難(NYHA Class IIIあるいはIV)

安静時低酸素血症

肺高血圧

難治性気胸

#### 肺移植の登録をするタイミング

前述の紹介をするタイミングの基準を満たし、mTOR阻害薬にもかかわらず疾患進行のエビデンスがある場合

肺移植時点でmTOR阻害薬剤による治療は中止すべきであるが、待機リストの段階での中止は必要とすべきではない。待機リストの患者ではエベロリムスを用い低めのトラフレベルの治療域を目標とする事が良いかもしれない。

ングの基準を満たし、mTOR阻害薬にもかかわらず疾患進行のエビデンスがある場合とされた<sup>[3]</sup>。また、合意文書では、肺移植時点でmTOR阻害薬治療は中止すべきと記載されている<sup>[3]</sup>。海外の希少疾患あるいは肺移植センターでは移植前にシロリムスを血中半減期の短いエベロリムスに変更するなど様々な試みが行われていたが、合意文書では、待機リストに載っている患者に、半減期の短いエベロリムスを使用しトラフ値をより低い治療レンジに設定することが望ましい場合があると記載している<sup>[3]</sup>。ただし、わが国ではエベロリムスは孤発性LAMには適応外である。

mTOR阻害薬を中止するとLAM患者の呼吸機能が低下する可能性があるが、待機期間中にmTOR阻害薬を使用する事で吻合部合併症のリスクが増加するかどうか必ずしも明らかではない<sup>[4,5]</sup>。

2016年報告されたわが国のLAM患者の肺移植に関する調査では登録から肺移植までの期間は969日であり57人の患者中6人がシロリムスを服用していたが肺移植の前に中止され、吻合部の合併症は認めなかった<sup>[6]</sup>。肺移植待機期間中のmTOR阻害薬の安全性について更なる研究が必要とされている<sup>[4,5]</sup>。

わが国での肺移植に関する情報の詳細、患者への説明は、日本呼吸器学会、日本胸部外科学会「いのちの贈り物～肺移植のためにガイドブック(2021年改訂)」(日本心肺移植研究会によるホームページに掲載)を参考にされたい<sup>[7]</sup>。

### [参考文献]

1. McCormack FX, Gupta N, Inoue Y. Lymphangioleiomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 7th Ed (Vol.2). Broaddis VC, Ernst JD, King TEJ, et al. Elsevier, p1343-1362, 2022.
2. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. Lancet Respir Med 2021;9:1313-27.
3. Lorrana E, Leard M, Holm M, Maryam Valapour, et. al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2021;40:1349-79.
4. Warrior K, Leard LE, Nair AR, et.al. A survey of use of mTOR inhibitors in patients with lymphangioleiomyomatosis listed for lung transplant. Respir Med 2022;195:106779.
5. Warrior K, Dilling DF. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. J Heart Lung Transplant 2023;42:40-52.
6. Ando K, Okada Y, Akiba M, et. al. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. PLoS One 2016;11: e0146749.
7. 日本肺および心肺移植研究会. (<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg183.html>)

## 6.5 栄養療法・生活指導等

### 6.5.1 栄養療法・生活指導

米国のLAM患者会(LAM Foundation)が発行している「The LAM Handbook」には、LAM患者が健康でいるために自分で出来る事として、以下の記載がある<sup>[1]</sup>。

- (1) 禁煙：喫煙している患者は禁煙すべきであり、職場や自宅での受動喫煙も避けるべきである。(ハンドブックに記載されていないが、タバコ煙にはニコチンや発癌性物質などの多くの成分が含まれ、肺や心血管系を含む全身への悪影響が報告されている<sup>[2]</sup>。LAMは緩徐進行性で不可逆的な呼吸機能低下を主体とする疾患であるため、長期的な呼吸機能の増悪因子ともなりうる喫煙を避けることが必要である。)
- (2) 食事の注意：多くの場合LAM患者は特別な食事は必要としないが、果物や野菜を含み、骨密度を維持するために(LAM患者の多くが骨粗鬆症を認める)タンパク質やカルシウムなどが豊富な食事を心がけ、糖分や脂質の摂取が過剰とならないように控える。また、大豆製品にはエストロゲン様作用を有するフィトエストロゲンを多く含むが、フィトエストロゲンがLAM患者に有害かどうか不明である。過度に摂ることを避けるよう推奨される事もある。また、食後に呼吸困難を認める場合、少量の食事で回数を1日3回から5～6回に増やす。乳び胸腹水が問題になる患者では、乳びの生成を最小限に抑えるため低脂肪食とする必要があるかもしれない。肺移植の候補者である場合は正常範囲内(目標範囲)の体重を維持する。(ハンドブックに記載されていないが、シロリムスを服用する場合にグレープフルーツは腸管の代謝酵素を阻害するためシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があり、服用時には避ける事にも注意する。)
- (3) 運動：医師と相談して運動プログラム、呼吸リハビリテーション。
- (4) 睡眠：十分な睡眠を取る。呼吸不全のある患者では睡眠中の酸素吸入は医師の指示に従う。
- (5) ストレス管理：映画、ヨガ、お茶など。
- (6) 定期的に医師の診察。
- (7) 処方されている薬剤を確実に服用する。
- (8) インフルエンザワクチンの予防接種を勧める。
- (9) 肺炎球菌ワクチン等の予防接種を勧める。  
(ハンドブックに記載されていないが、インフルエンザワクチンは不活化ワクチン、肺炎球菌ワクチン(PCV13やPPSV23)、50歳を超える、あるいは、年齢を問わず、シロリムス等のmTOR阻害薬内服の患者に带状疱疹ヘルペスワクチンの接種が考慮される<sup>[3,4]</sup>。COVID-19ワクチンについても考慮される。mTOR阻害薬内服中は生ワクチンの接種はさける。)
- (10) ポジティブにいたる事。現在の自分を受け入れてどうすれば良いか考える。不安や落ち込みのある場合は友人や家族、カウンセラーに相談する。ユーモアのセンスを大切にする。  
(ハンドブックには記載されていないが、希少疾患は周囲からの理解が得られ難いこともあり、患者は孤独を感じやすい。診察にあたっては、患者の疑問や不安を具体的に聴取し、分かりやすい説明を心がけることによって、患者自身が病状への理解を深めるとともに周囲へ説明できるよう配慮することが重要と思われる。)

The LAM Handbookの記載に加え、以下重要項目を追加説明する。

- (1) リンパ浮腫：症状のある乳び胸水や腹水、稀な乳び漏がある場合の脂肪制限食に加え、リンパ浮腫を合併する場合も脂肪制限食が行われる事がある。更にうっ血を緩和するため弾性ストッキング、リンパマッサージ、複合的な理学療法が行われる<sup>[5,6]</sup>。
- (2) エストロゲン製剤：外因性エストロゲン(経口避妊薬ピル、ホルモン補充療法、不妊治療で使用するエストロゲンを含む薬剤など。様々な薬剤、デバイスがある。詳細は医師に相談が必要。)は病状を悪化させる可能性があるため医師と相談して避ける事が望ましい<sup>[3,7-10]</sup>。なお、呼吸器疾患以外の適応症のために使用されているGnRHアゴニスト、プロゲステロン、または各種性ステロイド反応性腫瘍(乳癌、卵巣癌など)の患者において安全と想定される低用量の薬剤溶出性腔内または子宮内器具(IUD)の使用については、必ずしも妨げるものではない<sup>[10]</sup>。
- (3) 航空機： 航空機内では、気圧の変動から気胸を発症しやすくなる可能性が考えられるが、ほとんどのLAM患者では、安全に搭乗可能である。海外での疫学調査の結果からは100回の搭乗で1~2回の気胸発症のリスクが報告されている<sup>[11-13]</sup>。そのため、肺予備能が低下している場合やリスクが高い場合(嚢胞の数が多い、重度の呼吸機能低下、複数回の気胸の既往など)には、他の移動手段を考慮する。また、搭乗前に胸痛や呼吸困難などの新たな症状がある場合には胸部X線撮影で気胸を除外する必要がある。一般に、気胸発症後は自然気胸では7日間、外傷性気胸では14日間、飛行機に搭乗しないことが推奨されている<sup>[14]</sup>。また、呼吸不全の患者では、機内の気圧低下により搭乗中酸素吸入が必要となる可能性があり、4L/分以下の酸素吸入をしている患者では1~2L/分の流量増加が必要となるとされる<sup>[14]</sup>。
- (4) スキューバダイビング：スキューバダイビングについては、肺への様々な負担のリスクとなるため、避けるのが望ましい。例えば、肺内のガスが、降下時には圧縮され、上昇時には膨張することで肺組織の損傷、気胸につながる可能性がある<sup>[15]</sup>。
- (5) LAM患者は若年女性も多く、心理的な問題(易疲労性、睡眠障害、動揺、不安、アイデンティティ喪失など)や社会的な問題(仕事、妊娠、出産、家庭など)を抱えていることもあり、家族、パートナー、友人を含めて慎重な説明や包括的な管理対応が必要である<sup>[16]</sup>。(次項6.6.2参照) 心理的な諸問題に対しては、心身医学的な対応が望ましい。

## 6.5.2 妊娠、出産に関する注意

妊娠はLAMの進行を早め、気胸の発生率を高めることと関連している<sup>[17-20]</sup>。また問題がみられなかった妊娠も報告されている<sup>[21]</sup>。妊娠前と妊娠後に呼吸機能検査を施行した16例を対象とした解析では、ほとんどの患者で妊娠中および妊娠後にFEV<sub>1</sub>およびDL<sub>CO</sub>の低下速度が加速された。患者の3分の1(16人中5人)が妊娠中に気胸を発症した<sup>[17]</sup>。

以上より、肺予備能が低下している女性にとっては妊娠に伴うリスクが高くなる可能性があると考え<sup>[22]</sup>、妊娠を検討しているLAM患者は、潜在的なリスクについてカウンセリングを行うべきである。TSC-LAMの母親となる予定の患者には遺伝カウンセリングを行う<sup>[23]</sup>。

シロリムスの添付文書情報では妊娠可能な女性には、投与期間中及び投与終了後少なくとも12週間は、適切な避妊を行うよう指導することとされており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこととされている。催奇形性は知られていないが、ラットにおける動物モデルでは胚・胎児発生に関する試験において臨床推奨用量の曝露量以下で、初期吸収胚数、吸収胚数及び死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、並びに主として椎骨の骨化遅延及び変異の増加が報告されており、シロリムスは子宮内胎



児死亡と関連しているとされている。また、シロリムスは母乳中に移行することが報告されており<sup>[23]</sup>、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとされている。腎移植を受けた患者と、少なくとも1人のLAM患者において、妊娠期間中のシロリムスの安全な使用が報告されているが<sup>[24,25]</sup>、母子に対するシロリムスの長期的な安全性と有効性については、さらなる調査が必要である<sup>[23]</sup>。

エベロリムスについても、妊娠可能な女性には、投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導することとされている。ラット及びウサギにおける動物実験で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があり、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことと、ラットにおける動物実験で乳汁中に移行することが報告されており、授乳しないことが望ましいとされている。

以上より妊娠・出産は必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠の可否は、妊娠・出産の及ぼすLAMの病勢に及ぼす影響（疾患進行、気胸併発のリスク）と呼吸機能障害の程度を加味して熟慮する必要がある<sup>[5]</sup>。妊娠中はシロリムスやエベロリムスのmTOR阻害薬の使用を控え、妊娠中の母児の綿密なモニタリングを行う<sup>[23]</sup>。

### 【参考文献】

1. The LAM Foundation. The LAM HansBook. 2020. ([https://www.thelamfoundation.org/Portals/0/LAM%20Handbook %20-%20FINAL%20%281%29.pdf](https://www.thelamfoundation.org/Portals/0/LAM%20Handbook%20-%20FINAL%20%281%29.pdf))
2. 日本呼吸器学会大気・室内環境関連疾患 予防と対策の手引き 2019作成委員会：大気・室内環境関連疾患 予防と対策の手引き 2019. 日本呼吸器学会。メディカルレビュー社、東京、2019.
3. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313-27.
4. Gupta N, Henske EP. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):326-337. doi: 10.1002/ajmg.c.31638.
5. 林田美江, ほか：リンパ脈管筋腫 lymphangioleiomyomatosis(LAM) の治療と管理の手引き 日本呼吸器学会誌 2008;46: 428-31.
6. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2013;107:1253-9.
7. Oberstein EM, Fleming LE, Gómez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:81-5.
8. Sauter M, Sigl J, Schotten KJ, Günthner-Biller M, Knabl J, Fischeder M. Association of oestrogen-containing contraceptives with pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex--findings from a survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014;19:39-44.
9. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax* 2002;57:1085-1086.
10. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194: 748-61.
11. Wajda N, Gupta N. Air Travel-Related Spontaneous Pneumothorax in Diffuse Cystic Lung Diseases. *Curr Pulmonol Rep* 2018;7:56-62.
12. Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP, Johnson SR, Sullivan E, McCormack FX. Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2007;62:176-80.
13. Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM, Fontana JR, Gochuico BR, Avila NA, Moss J. Pneumothorax after air travel in lymphangioleiomyomatosis, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. *Chest* 2009;136:665-70.
14. Coker RK, Armstrong A, Church AC, Holmes S, Naylor J, Pike K, Saunders P, Spurling KJ, Vaughn P. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. *Thorax* 2022;77:329-350.
15. British Thoracic Society Fitness to Dive Group, Subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines on respiratory aspects of fitness for diving. *Thorax* 2003;58:3-13.
16. Belkin A, Albright K, Fier K, Desserich J, Swigris JJ. "Getting stuck with LAM": patients perspectives on living with lymphangioleiomyomatosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:79.
17. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax* 2020;75:904-07.
18. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*



2009;103:766–72.

19. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murrin M, Labrune S, Valeyre D. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321–37.
20. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986;87:277–93.
21. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052–57.
22. TheLAM Foundation. Available from URL: <https://www.thelamfoundation.org/HEALTHCARE-PROVIDERS/Diagnosis-Treatment/Patient-care>
23. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313–27.
24. Faehling M, Frohnmayer S, Leschke M, Trinajstić-Schulz B, Weber J, Liewald F. Successful pregnancy complicated by persistent pneumothorax in a patient with lymphangioleiomyomatosis (LAM) on sirolimus. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:153–55.
25. Faehling M, Wienhausen-Wilke V, Fallscheer S, Trinajstić-Schulz B, Weber J, Leschke M. Long-term stable lung function and second uncomplicated pregnancy on sirolimus in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:259–64.

## 6.6 酸素療法・呼吸管理・リハビリテーション等

### 6.6.1 酸素療法

COPDに準じて、 $\text{PaO}_2$  55Torr以下、または $\text{PaO}_2$  60Torr以下で肺高血圧、浮腫、心不全、またはヘマトクリット>55%の多血症を認める場合に、在宅酸素療法が推奨される<sup>[1,2]</sup>。平成28年度の指定難病臨床調査個人票からのデータでは、LAM症例401例中76例(19%)で酸素療法を受けていた<sup>[3]</sup>。また、肺移植を受けたLAM症例では25例全例で酸素療法が必要であった<sup>[4]</sup>。

### 6.6.2 リハビリテーション

リハビリテーションは運動耐容能やQOLの改善のため、身体活動性の低下した患者においてはCOPDに準じてLAMに対しても施行される<sup>[1]</sup>。LAM症例を対象とした単施設の非ランダム化試験では、3ヶ月のリハビリテーション後にボルグスケール、修正MRCの低下を認め、対照群との間に有意差を認めた<sup>[5]</sup>。単施設の後方視的検討でもリハビリテーションはLAMにおいてもCOPDと同様にQOLの改善、6分間歩行試験歩行距離の延長に有効であった<sup>[6]</sup>。姿勢と呼吸法からなるヨガのリハビリテーション効果の検討でも6分間歩行試験歩行距離の延長効果が示された<sup>[7]</sup>。いずれも少数例の検討であり、安全性評価も十分とは言えないが、リハビリテーションの運動耐容能を改善する効果が示されてきた<sup>[8]</sup>。

現在、リハビリテーションは国際ガイドラインで推奨されるには至っていないが、LAM同様に閉塞性換気障害を呈するCOPDでは有用性が示されており<sup>[9]</sup>、COPDに準じてLAMに対してもリハビリテーションの実施を考慮する。

### 6.6.3 呼吸管理

LAMの進行例ではCOPD同様に著明な閉塞性換気障害を呈し、 $\text{PaCO}_2$ の上昇傾向を認める。本邦の疫学研究では、 $\text{PaCO}_2$  45Torr以上の高炭酸ガス血症は初回登録時には127例中16例(13%)であったが、最終観察時には76例中32例(42%)であった<sup>[3]</sup>。症例によっては、COPDに準じてnon-invasive positive pressure ventilation (NPPV)の導入を行うことを検討する<sup>[1,10]</sup>。NPPVによる気胸の発生は一般的には5%未満とされる<sup>[11]</sup>。しかし、70%のLAM症例で気胸を認め、保存的な治療のみでは60%以上の症例で再発を認めることから<sup>[12]</sup>、NPPVによる気胸のリスクは高いと考えられ、慎重な適応の決定並びに、導入後の観察が求められる。

## [参考文献]

1. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313-27.
2. Oxygen Therapy. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2022 Report. p102.
3. Hayashida M, Kinjo T, Wada Y, et al. 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;60:570-77.
4. Zhang J, Liu D, Yue B, et al. A Retrospective Study of Lung Transplantation in Patients With Lymphangioleiomyomatosis: Challenges and Outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:584826.
5. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CS, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2016;47:1452-60.
6. Gloeckl R, Nell C, Schneeberger T, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with advanced lymphangioleiomyomatosis (LAM) compared with COPD - a retrospective analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:255.
7. Li X, Xu W, Zhang L, et al. Effects of yoga on exercise capacity in patients with lymphangioleiomyomatosis: a nonrandomized controlled study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:72.
8. Medeiros VMG, Gonçalves de Lima J, Rosa C, et al. Physiotherapy in lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *Ann Med* 2022;54:2744-51.
9. Pulmonary rehabilitation programs. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2022 Report. p99.
10. Ventilatory support. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2022 Report. p67.
11. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
12. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2016;37:389-403.

## 7

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) に関する情報について

## 7.1 難病認定について

平成26年5月23日に、難病の患者に対する医療等に関する法律(以下「難病法」という)が成立し、平成27年1月1日から新たな医療費助成制度が開始されている。

難病認定とは、「発病の機構が明らかでなく、治療方法が確立していない、稀少な疾病であって、長期の療養を必要とする」難病のうち、(1)患者数が本邦において、一定の人数(人口の0.1%程度以下)に達せず、(2)客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している疾患に関して、患者の置かれている状況からみて、良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものについて、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて指定すること、とされており、都道府県が指定する医師(指定医、難病指定医)の診断書を添えて、居住地の自治体に申請を行う。平成30年4月1日からは、医療費助成制度の事務業務に関して、難病法第40条の規定により、政令で定められた都市に関しては、都道府県から各都市へ権限移譲がなされている。このため政令指定都市に居住する患者については、居住地の市自治体において申請受付・審査・受給者証の発行が行われる。それ以外の患者については、居住地の都道府県自治体が手続きを行う。

対象となる疾病の詳細については、厚生労働省のホームページで確認することが出来る。(第7章 7.2項を参照) 難病認定により、都道府県が定めた医療機関において受けた医療に対して、特定医療費の受給が受けられる。制度の対象となる医療等については、各自治体に確認が必要である。支給対象となる医療の内容

自己負担限度額表

階層区分	階層区分の基準		負担上限月額 (患者負担割合：2割，外来＋入院)		
			一般	高額かつ 長期※1	人工呼吸器等 装着者
生活保護	—		0	0	0
低所得Ⅰ	区市町村民税 非課税(世帯)	本人年収 ～80万円	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収 80万円超～	5,000	5,000	
一般所得Ⅰ	区市町村民税非課税以上 ～7.1万円未満		10,000	5,000	
一般所得Ⅱ	区市町村民税非課税 7.1万円以上～25.1万円未満		20,000	10,000	
上位所得	区市町村民税非課税 25.1万円以上		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		

※1「高額かつ長期」とは、難病の医療費助成を受け始めてから後、月ごとの医療費総額(10割)が5万円を超える月が年6回以上ある方。

(東京都の例；HPより <https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/iryo/nanbyo/portal/seido/josei.html>)

は1.診療, 2.調剤, 3.居宅における療養上の管理及びその治療に伴う看護となっている(東京都の例 [<https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/iryo/nanbyo/portal/seido/josei.html>]).

また、支給対象となる介護の内容については、1.訪問看護, 2.訪問リハビリテーション, 3.居宅療養管理指導, 4.介護療養施設サービス, 5.介護予防訪問看護, 6.介護予防訪問リハビリテーション, 7.介護予防居宅療養管理指導, 8.介護医療院サービスとなっている(同じく東京都の例).

医療費助成の金額・自己負担限度額について、表の様に、所得に応じた階層区分があり、負担割合が定められている。

この医療費助成制度の目的は、「指定難病の治療方法の確立等に資するため、難病患者データの収集を効率的に行い、治療研究を推進すること」と、「効果的な治療方法が確立されるまでの間、長期間の療養にかかる医療費の経済的な負担が大きい患者を支援すること」を目的とする制度となっている。

受給には、年に1回臨床調査個人票(別掲)を作成、更新し、各自治体において認定の更新を受ける必要がある。また、疾患の重症度が一定以上においてのみ対象となっており(別項参照), LAMの場合には、重症度Ⅱ以上の患者において受給対象となっている。審査の結果、認定された際に、「医療受給者証」が交付される。

## 7.2 難病情報センター等の各種情報

厚生労働省、難病情報センター、調査研究に関するホームページ

- 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究ホームページ

<http://irdph.jp/>

同 LAMに関するページ

<http://irdph.jp/lam/index.php>

- 希少肺疾患登録制度－リンパ脈管筋腫症とα1－アンチトリプシン欠乏症－

<https://lamaatd.com/>

- 難病情報センター

<https://www.nanbyou.or.jp/>

同 病気の解説・診断基準・臨床調査個人票の一覧 告示番号順索引(51～100)

LAMは告示番号89

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5473>

同 指定難病89 病気の解説(一般利用者向け)

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/173>

- 厚生労働省 指定難病

ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 健康 > 指定難病

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>

- 日本呼吸器学会 呼吸器の病気 I. その他 リンパ脈管筋腫症

<https://www.jrs.or.jp/citizen/disease/i/i-06.html>

○ 日本肺および心肺移植研究会 パンフレット 肺移植のためのガイドブック  
<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg183.html>

○ J-LAM の会 (患者会と支援者の会)  
<https://j-lam.net/>

○ The LAM Foundation (米国のLAM患者会)  
<https://www.thelamfoundation.org/>

● COI(利益相反)について

一般社団法人日本呼吸器学会は、COI(利益相反)委員会を設置し、内科系学会とともに策定したCOI(利益相反)に関する共通指針ならびに細則に基づき、COI状態を適正に管理している。(COI(利益相反)については、学会ホームページに指針・書式等を掲載している。)

以下に、「リンパ脈管筋腫症 診療の手引き」編集委員・外部評価委員のCOI関連事項を示す。

1) 研究助成金等に関する受入状況

日本ベーリンガー・インゲルハイム(株)

2) 講演料・原稿料等の受入状況

(企業名)アストラゼネカ(株)、日本ベーリンガー・インゲルハイム(株)

3) 作成委員の個人的収入に関する受け入れ状況

本学会の定めた開示基準に該当するものはない。



---

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) 診療の手引き 2022

発行日：令和5(2023)年3月31日

発 行：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
難治性呼吸器疾患・肺高血圧に関する調査研究班  
The Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension  
Research Group, the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan  
E-mail：kokyuseisaku@kuhp.kyoto-u.ac.jp

協 力：一般社団法人 日本呼吸器学会  
The Japanese Respiratory Society

制 作：ユニバース印刷  
〒620-1441 京都府福知山市三和町梅原 867-1  
E-mail：universe-print@triton.ocn.ne.jp

---



