

## ●特別報告

## 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？

林田 美江<sup>a</sup> 安藤 克利<sup>b</sup> 関谷 充晃<sup>b</sup>  
 瀬山 邦明<sup>b</sup> 井上 義一<sup>c</sup> 巽 浩一郎<sup>d</sup>

厚生労働省難治性疾患政策研究事業呼吸不全に関する調査研究班

要旨：リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) に対する初の保険適用薬として 2014 年にシロリムス (sirolimus) が承認された。国際多施設共同試験 (MILES 試験), および我が国におけるシロリムス投与の安全性に関する多施設共同治験 (MLSTS 治験) の中間結果が, その根拠となった。LAM 治療における mTOR 阻害薬の位置づけを臨床課題として提起し, Evidence-Based Medicine 普及推進事業として国内で普及している Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに従って, 定性的システマティックレビューと推奨作成を行った。

キーワード：リンパ脈管筋腫症, mTOR 阻害薬, シロリムス, システマティックレビュー, マインズ  
 Lymphangiomyomatosis, mTOR inhibitor, Sirolimus, Systematic review, Minds

## 概 要

CQ：リンパ脈管筋腫症 (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？

A：LAM を有する成人女性において, 呼吸機能低下の抑制, QOL の向上を考慮した場合, mTOR 阻害薬を第一選択として提案する。

推奨の強さ：2.

エビデンスの強さ：B.

呼吸機能の低下を抑制し, QOL も一部の評価で改善する。ただし, 各種の有害事象が報告され, 効果においては個人差がみられる。

## 緒 言

リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は, 主として妊娠可能な年齢の女性に発症し, 肺の嚢胞性破壊と体軸リンパ管系の異常を特徴とする緩徐進行性

の多臓器疾患である<sup>1)2)</sup>。気胸を反復することが多く, 肺病変の進行により呼吸機能が低下すると労作時息切れなどの症状や呼吸不全を呈する<sup>3)4)</sup>。腎血管筋脂肪腫, 腹部リンパ脈管筋腫 (lymphangiomyoma), 乳び漏 (胸水, 腹水など) といった肺外病変を呈することがある。病理学的には, 病変部において平滑筋様細胞の形態を示す LAM 細胞の増殖がみられる。

LAM には結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC) を背景として発症する TSC-LAM と TSC を伴わない孤発性 LAM とがある。TSC はてんかん発作や多臓器の過誤腫性病変を特徴とする遺伝性疾患であり, 原因遺伝子として腫瘍抑制遺伝子である *TSC1* (第 9 染色体) と *TSC2* (第 16 染色体) が同定されている。これに対して, 孤発性 LAM は *TSC2* の体細胞変異により発症すると考えられている。*TSC1* または *TSC2* の変異によって, 細胞内シグナル伝達系においてラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) の恒常的な活性化が起こり, LAM の病態につながるものが解明されてきた<sup>5)~7)</sup>。

LAM の分子病態の解明とともに, 各種の治療ターゲットが注目されている。mTOR 阻害薬であるシロリムス (sirolimus) により LAM の呼吸機能の低下が抑制される効果が報告され<sup>8)</sup>, 我が国において 2014 年よりシロリムスは LAM の保険適用薬として承認された。mTOR 阻害薬を使用するうえで, 免疫抑制作用を含めた各種の副作用を考慮する必要がある。どの程度呼吸機能の低下がみられた時点でシロリムスを開始すべきか, 長期投与

連絡先：林田 美江

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

<sup>a</sup>信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科

<sup>b</sup>順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

<sup>c</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

<sup>d</sup>千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

(E-mail: mie@shinshu-u.ac.jp)

(Received 18 Feb 2016/Accepted 24 Mar 2016)

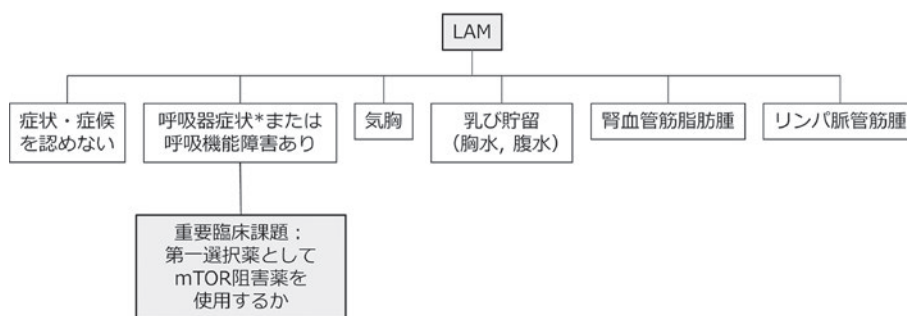


図1 重要臨床課題の位置づけ (LAM の診療アルゴリズム)。LAM の肺病変に対する mTOR 阻害薬の使用を重要臨床課題として取り上げ、CQ を作成した。\*気胸や胸水貯留などの合併症に起因する症状を除く。

の効果と副作用、適正な投与量などについて、課題が残されている。

呼吸不全に関する調査研究班による「リンパ脈管筋腫症 (LAM) の治療と管理の手引き (2008 年)」は LAM に対して保険適用の医薬品がない時点において作成された<sup>9)</sup>。2010 年に欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society : ERS) から LAM の診断と管理に関するガイドラインが発行されたが、シロリムス (mTOR 阻害薬) は一般診療において処方されるべき段階ではないと記載された<sup>10)</sup>。その後 mTOR 阻害薬に関する多くの報告がみられていることから、mTOR 阻害薬の治療薬としての位置づけを重要臨床課題として提起し、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル<sup>11)</sup>に従って定性的システムティックレビューと推奨作成を行った。

## 目的, 対象

LAM の肺病変に対する治療薬として、mTOR 阻害薬の効果と臨床的位置づけについてレビューを行うことを目的とした。対象は成人女性患者であり、小児および男性患者は対象外とした。本推奨の適用が想定される臨床現場は救急を除く医療現場全般であるが、mTOR 阻害薬の使用は個々の状況に応じて判断されることを前提としている。

## 方 法

### 1. 組織編成

呼吸不全に関する調査研究班において、下記のように本推奨作成の統括委員 1 名、作成委員 3 名、システムティックレビュー担当委員 4 名を選定した。2015 年 6 月と 12 月の計 2 回開催された呼吸不全に関する調査研究班会議において話し合いの場を持ち、その他各種の決定事項に関して電子メールによる連絡を行い、全委員による討議を行った。

統括委員：巽浩一郎。

作成委員：林田美江、瀬山邦明、井上義一。

システムティックレビュー担当委員：林田美江、安藤克利、関谷充晃、瀬山邦明。

### 2. クリニカルクエスチョン (CQ) 作成と文献検索

Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに従って CQ 作成と文献検索を行った。作成委員会は LAM の肺病変に対する mTOR 阻害薬の使用を重要臨床課題として取り上げ CQ を作成した (図 1)。システムティックレビューチームは既存の診療ガイドライン、システムティックレビュー論文、個別研究論文 (ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究) を対象として文献検索を行った。データベースは 2015 年 10 月末までの PubMed, The Cochrane Library, 医中誌 Web を用いた。また、国内において登録された臨床試験について、Japan Primary Registries Network の検索を行った。PubMed で “lymphangiomyomatosis” または “lymphangiomyomatosis” をキーワードとして検索し (#1)、次に “mTOR inhibitor” または “sirolimus” または “rapamycin” または “everolimus” をキーワードとして検索し (#2)、両方を満たす検索結果 (#1 and #2) から publication type が症例報告であるものを除外した結果、150 文献が該当した。タイトル、アブストラクトから、臨床研究のデザインでないもの (動物や培養細胞を対象としたものなど)、対象に LAM 症例を含まないもの、介入が mTOR 阻害薬ではないもの、言語が英語でないものを除外し 11 報を抽出した。うち 2 報は 1 報のシステムティックレビューに含まれるため除外し、残る 9 報を 2 次スクリーニング用として文献を収集した。PubMed による検索結果を図 2 に示す。同様に The Cochrane Library, 医中誌 Web で検索したが、新たに加えるべき文献はみられなかった。LAM の肺病変に対する mTOR 阻害薬の効果が検討された 4 報<sup>8)12)~14)</sup> を採択し、定性的システムティックレビューに用いた。腎血管筋脂肪腫などに対する mTOR 阻害薬の効果が検討された他の報告のうち、10

検索	検索語	文献数
#1	"lymphangiomyomatosis" OR "lymphangiomyomatosis"	1548
#2	"mTOR inhibitor" OR "sirolimus" OR "rapamycin" OR "everolimus"	29414
#3	#1 AND #2	175
#4	#3 NOT "case report"[Publication type]	150

タイトルおよびアブストラクトから、臨床研究のデザインでないもの（動物や培養細胞を対象としたものなど）、対象にLAM症例を含まないもの、介入がmTOR 阻害薬ではないもの、言語が英語でないもの、を除外した

1報のシステマティックレビュー文献に含まれる他の2報を除外した



図2 PubMedによる検索結果(検索実施日:2015年10月31日)。#1から#4までの検索によって150文献が該当した。タイトル、アブストラクトからCQに合致しない報告やシステマティックレビュー文献に統括されている報告を除外し、残る9報を2次スクリーニング用(全文検索対象)として文献を収集した。

表1 エビデンスの強さ

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中等度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果推定値がほとんど確信できない

表2 推奨の強さ

1	科学的根拠があり、行うよう(行わないよう)勧められる
2	科学的根拠は十分ではないが、行うこと(行わないこと)を考慮してもよい
3	推奨なし

症例以上の成人LAM症例を含む4報<sup>15)~18)</sup>を採択し、合計8報を安全性に関する定性的システマティックレビューに用いた。また、国内において登録され終了した臨床試験のうち、シロリムスの安全性を検討した多施設共同医師主導治験(MLSTS治験)の結果は論文として未発表であったため、ラパリムス®(Rapalimus®)医薬品インタビューフォーム<sup>19)</sup>より12ヶ月中間報告の結果を参照した。

### 3. システマティックレビュー(エビデンス総体の評価)

Minds診療ガイドライン作成マニュアルに従ってエビデンスの評価と統合を行った。「益」または「害」のアウトカムを抽出し、各重要度を提示した。2群比較を行っているものについては介入研究とし、前後比較または症例集積を行っているものについては観察研究として、個々の研究に対してバイアスのリスクを判定した。アウトカムごとに個々の論文の評価を統合し、エビデンス総体としての評価を行った。

### 4. 推奨作成

システマティックレビューの結果に基づいて作成委員会が審議し、全員の一致をもってCQに対する推奨を決

定した。エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「アウトカムの重要性」をもとに、「益」と「害」のバランス、患者の価値観の多様性、経済学的な視点も考慮して、推奨とその強さを決定した。エビデンスおよび推奨の強さはそれぞれ表1, 2に示す。

## 結 果

システマティックレビューにより、益のアウトカムとして「呼吸機能低下の防止」および「QOLの改善」、害のアウトカムとして「有害事象全般」を抽出し、それぞれのアウトカムの観点からエビデンス総体としての評価を行い、総括を行った。その結果、以下の推奨を作成した。

CQ:リンパ脈管筋腫症(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?

A:LAMを有する成人女性において、呼吸機能低下の抑制、QOLの向上を考慮した場合、mTOR阻害薬を第一選択として提案する。

推奨の強さ:2.

エビデンスの強さ:B.

女性LAM患者を対象とした国際多施設共同二重盲検

比較試験 [The Multicenter International Lymphangi-oleiomyomatosis Efficacy and Safety of Sirolimus (MILES) trial]<sup>8)</sup>において、実薬群における1秒量の傾きは $1 \pm 2$  ml/月とプラセボ群の $-12 \pm 2$  ml/月と比較して有意に1秒量の低下を抑えた。また、1年間の投与期間における1秒量の変化量はプラセボ群の $-134 \pm 182$  mlに対し実薬群では $19 \pm 124$  ml、ベースラインの1秒量が維持できた症例の割合はプラセボ群の12%に対し実薬群では46%であり、いずれも有意差が示された。すなわち、シロリムス投与により呼吸機能低下が抑制される効果が示された。また、Euro QOL visual analogue scale for QOLとFunctional Performance Inventory (FPI) トータルスコアの投与期間における傾き、および投与1年後のEuro QOL visual analogue scale for QOLの値は、プラセボ群に比して実薬群で有意な改善を認めた。この比較試験において、気管支拡張薬吸入後の1秒量が予測値の70%以下であることが参加基準とされ、多量の胸水貯留は除外基準とされた。シロリムスの初期投与量は2 mg/day、トラフ濃度が5~15 ng/mlとなるように投与量が調整された。そのほか、3つの観察研究<sup>12)~14)</sup>においても、成人女性 LAM 患者に対するシロリムスまたはエベロリムス (everolimus) 投与による呼吸機能低下速度の減少あるいは呼吸機能改善が示された。平均5年間の比較的長期に投与された症例に対する解析<sup>13)</sup>、国内におけるシロリムスの少量投与 (シロリムス血中トラフ濃度は5 ng/ml 未満) の報告<sup>14)</sup>が含まれる。

上記の報告に加え、10症例以上の成人LAM症例を含むmTOR阻害薬投与に関するシステマティックレビュー報告<sup>15)</sup>および研究報告<sup>16)~18)</sup>から有害事象の検索を行った。LAM症例のみを対象としたMILES試験において、有害事象の頻度はプラセボ群に比して実薬群で高かったが、Grade 3以上の重篤有害事象の頻度は両群間に有意差を認めなかった<sup>8)</sup>。いずれかの報告においてmTOR阻害薬投与群の3割以上にみられた有害事象は、口内炎、下痢、嘔気、高コレステロール血症、ざ瘡様皮疹、上気道炎を含む感染症、四肢の浮腫、頭痛、高血圧、白血球減少であった。口内炎の頻度は4報告<sup>8)12)~14)</sup>において58~75%と高く、国内で行われたMLSTS治験<sup>19)</sup>では89%と特に高い頻度で認められた。有害事象の重症度はほとんどがGrade 1または2であった。重篤な有害事象として、急性心膜炎および心房性不整脈<sup>8)</sup>、ニューモシスチス肺炎<sup>12)</sup>、急性ウイルス性心膜炎および心不全<sup>12)</sup>、肺の空洞様病変へのアスペルギルス感染<sup>14)</sup>、重症 sporadic LAM 症例の気道感染による死亡<sup>15)</sup>が各1例認められたが、mTOR阻害薬投与に起因するものであるかは不明である。重篤有害事象としての間質性肺炎の報告はみられないが、一つの観察研究において高分解能CT

(HRCT) で間質性陰影の出現が4例(17%)に認められ(いずれも服薬は継続)<sup>12)</sup>、MLSTS治験において2例(3.2%)に肺障害を認め、うち1例は回復し服薬を再開、1例は服薬が中止となった<sup>19)</sup>。

## 考 察

MILES試験において、mTOR阻害薬であるシロリムスはLAMによる呼吸機能の低下を抑制し、QOLも一部の評価で改善することが示された。他の観察研究においても、シロリムスまたはシロリムスの誘導体であるエベロリムスの投与によって、呼吸機能の低下を抑制あるいは呼吸機能を改善した報告がなされた。しかし、mTOR阻害薬投与に伴う各種の有害事象が高い頻度で報告され、効果においては個人差も認められている。mTOR阻害薬投与に際しては、口内炎や消化器症状をはじめとする頻度の高い副作用、各種感染症や薬剤性肺障害といった早期対応の必要性のある副作用に対して、常に対策を考慮し、かつ各個人における益と害のバランスを考慮しながら投与の継続を判断する必要がある。なお、LAMの肺病変に対する効果が報告されているmTOR阻害薬は主にシロリムスであり、エベロリムスの効果を検討した報告は、今回レビューを行ったうち一つの観察研究のみである。エベロリムスに関しては、今後の知見の集積をもって再検討される必要がある。

mTOR阻害薬投与を開始すべき指標は明らかとなっていないが、MILES試験においては気管支拡張薬吸入後の1秒量が予測値の70%以下であることが参加基準となっており、この条件は有効性と安全性の示された一つの基準となりうる。ただし、LAMによる呼吸機能低下の速度には個人差がみられる<sup>3)20)</sup>。また、国内で行われたMLSTS治験では呼吸機能障害の程度を参加基準に含めておらず、12ヶ月中間報告の評価対象者の45%においてベースラインの1秒量が予測値の70%以上であったが、このような群においても1秒量は12ヶ月間安定していたと考えられた<sup>19)</sup>。すなわち、1秒量が予測値の70%を上回る場合でも、経時的な低下を認め病態の進行が示唆される場合においてはmTOR阻害薬の投与を検討してよいと考えられる。逆に1秒量が予測値の70%以下であっても、高齢あるいは閉経以降においては呼吸機能の低下がより緩徐となることが報告されていることから<sup>21)22)</sup>、比較的安定した経過が示唆される場合はmTOR阻害薬投与による益は少ない可能性がある。

シロリムスの少量投与により呼吸機能が改善した報告がなされているが対象症例数は少なく<sup>14)</sup>、効果と副作用を考慮した至適投与量は未解決の課題である。さらに、MILES試験ではシロリムス投与終了後に1年間の観察期間が設けられており、この観察期間ではシロリムス投

与群においても呼吸機能低下がみられた。長期間の投与が前提となるが、その有効性と安全性、生命予後の改善に関する知見は現時点において得られていない。

mTOR 阻害薬投与に際しては、副作用への対策のほか、避妊が必要となる。また創傷治癒を遅らせる可能性があることから、外科処置に際しては休薬期間の必要性が生じる。肝炎ウイルスキャリアや結核などの既感染者に対しては、再活性化の可能性を考慮した対応が必要となる。これらへの理解と協力が得られることも投与への条件となる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：瀬山 邦明；報酬 (ノーベルファーマ株式会社)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Meraj R, et al. Lymphangiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 486-97.
- 2) Harari S, et al. Lymphangiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011; 20: 34-44.
- 3) Hayashida M, et al. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig* 2016; 54: 193-200.
- 4) Taveira-DaSilva AM, et al. The natural history of lymphangiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol* 2010; 8: 9-19.
- 5) Taveira-DaSilva AM, et al. Management of lymphangiomyomatosis. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 116.
- 6) Hammes SR, et al. Targeted approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Horm Cancer* 2013; 4: 70-7.
- 7) Henske EP, et al. Lymphangiomyomatosis—a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* 2012; 122: 3807-16.
- 8) McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-606.
- 9) 林田美江, 他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. *日呼吸会誌* 2008; 46: 428-31.
- 10) Johnson SR, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
- 11) 山口直人, 他. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル. Ver.1.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2014. <http://minds.jcqh.or.jp/>
- 12) Goldberg HJ, et al. Everolimus for the treatment of lymphangiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783-94.
- 13) Yao J, et al. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1273-82.
- 14) Ando K, et al. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig* 2013; 51: 175-83.
- 15) Peng ZF, et al. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: a systematic review. *J Urol* 2014; 192: 1424-30.
- 16) Bissler JJ, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-9.
- 17) Bissler JJ, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817-24.
- 18) Taveira-DaSilva AM, et al. Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797-805.
- 19) ラパリムス® 医薬品インタビューフォーム第4版. ノーベルファーマ株式会社. 2015. [http://rapalimus.jp/pdf/1218\\_rapalimus\\_if.pdf](http://rapalimus.jp/pdf/1218_rapalimus_if.pdf)
- 20) Johnson SR, et al. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis. Relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628-33.
- 21) Taveira-DaSilva AM, et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-74.
- 22) Baldi S, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis in postmenopausal women: report of two cases and review of the literature. *Eur Respir J* 1994; 7: 1013-6.

**Abstract****Can mTOR inhibitor be used as the first-line drug for treatment of adult females with lymphangioleiomyomatosis?**

Mie Hayashida<sup>a</sup>, Katsutoshi Ando<sup>b</sup>, Mitsuaki Sekiya<sup>b</sup>,  
Kuniaki Seyama<sup>b</sup>, Yoshikazu Inoue<sup>c</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>d</sup>

and the Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

<sup>a</sup>Division of Respiratory Medicine, Infectious Diseases and Allergy,

Department of Internal Medicine, Shinshu University Hospital

<sup>b</sup>Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

<sup>c</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

<sup>d</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Sirolimus, a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, was approved as a pharmaceutical drug in 2014 and has begun being used in clinical practice in Japan. We reviewed the benefits and harm of mTOR inhibitor as a therapeutic drug for pulmonary lesions of LAM and summarized its clinical positioning. The body of evidence was evaluated and integrated by systematic reviews, and a recommendation was formulated based on methods described in “Medical Information Network Distribution Service (Minds) Handbook for CPG Development 2014” by the Japan Council for Quality Health Care.