

## ●原 著

## 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？

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>

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) に対する保険適用薬として、mTOR阻害薬であるシロリムスが2014年に承認された。mTOR阻害薬はLAMによる呼吸機能低下を抑制するほか、腎血管筋脂肪腫を縮小するとの報告がなされている。孤発性LAMに伴う腎血管筋脂肪腫の治療におけるmTOR阻害薬の位置づけを重要臨床課題として提起し、EBM普及推進事業として我が国で推奨されている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, 腎血管筋脂肪腫, mTOR阻害薬, システマティックレビュー, マインズ  
Lymphangiomyomatosis, Renal angiomyolipoma, mTOR inhibitor, Systematic review, Minds

## 概 要

## 緒 言

CQ：孤発性リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) を有する成人女性に合併した腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma : AML) において、どのような場合にmTOR阻害薬の投与を考慮しますか？

A：孤発性LAMを有する成人女性に合併した腎AMLにおいて、mTOR阻害薬の投与は腫瘍縮小効果が期待されるため、腫瘍増大に伴う腹部症状を認める場合や出血のリスクが高いと判断される場合の治療選択肢となりうるが、明確なエビデンスはない。

推奨の強さ：2 (提案する)。

エビデンスの強さ：C。

mTOR阻害薬の忍容性は概して良好とされるが、各種の有害事象への対策が必要である。投与中止により再増大が予想されるが、長期投与の効果と安全性は不明である。出血予防または生命予後改善に関するエビデンスは得られておらず、今後の検討課題である。

リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は、平滑筋様細胞の増殖により特徴づけられる腫瘍性疾患である。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>。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。両者とも主として腎臓に血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma : AML) を合併するが、発生率、重症度などの臨床像には相違がある。LAMおよびAMLの病因は、*TSC1* または *TSC2* の変異によるラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) の恒常的活性化であることが解明されている<sup>3)~5)</sup>。

mTOR阻害薬によりLAMの呼吸機能低下が抑制される効果が報告され<sup>6)7)</sup>、我が国において2014年よりシロリムス (sirolimus) はLAMの保険適用薬として承認された。一方、mTOR阻害薬は腎AMLの大きさを縮小することが報告され、TSCに伴う無症状かつ増大を示す腎AMLに対してはmTOR阻害薬を第一選択として推奨する見解が報告されている<sup>8)</sup>。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』(2006年)<sup>9)</sup>、および欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society) によるLAMの診断と管理に関するガイドライン (2010年)<sup>10)</sup>では、腎AMLに対する治療選択肢は塞栓療法または手術治療であった。孤発性

連絡先：林田 美江

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

<sup>a</sup>信州大学医学部内科学第一教室

<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 10 Jan 2017/Accepted 7 Mar 2017)

LAMに伴う腎AMLの臨床像はTSCに伴う腎AMLのそれとは異なるため、孤発性LAMに伴う腎AMLの治療におけるmTOR阻害薬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マティックレビュー(systematic reviews: SR)と推奨作成を行った。ただし、孤発性LAMに伴う腎AMLに対し、現状ではmTOR阻害薬は保険適用外である。

## 目的, 対象

孤発性LAMに伴う腎AML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SRを行い推奨作成することを目的とした。対象は成人女性患者であり、小児および男性、TSC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、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、SR担当委員4名を選定した。2016年12月に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。

SR担当委員：林田美江、安藤克利、関谷充晃、瀬山邦明。

### 2. クリニカルクエスション (clinical question: CQ) 作成と文献検索

Minds診療ガイドライン作成マニュアル (Ver.2.0) に従ってCQ作成と文献検索を行った。作成委員会は、孤発性LAMを有する成人女性に合併した腎AML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。SRチームは以下の3通りの文献検索を行った。

[1] 腎AML全般に関して、既存の診療ガイドライン、SR論文、レビュー論文を過去5年以内に限り検索を行い、必要に応じて引用文献の検索を行った。

[2] 孤発性LAMに伴う腎AMLに関して、既存の診療ガイドライン、SR論文、個別研究論文を対象として文献検索を行った。

[3] 孤発性LAMに伴う腎AMLに対するmTOR阻害薬投与に関して、既存の診療ガイドライン、SR論文、個別研究論文を対象として文献検索を行った。

データベースは2016年9月末までのPubMedを用い

た。検索結果を図1に示す。[1]の検索により、腎AMLの臨床経過と治療に関する5報のレビュー論文<sup>12)~16)</sup>とそれらの引用文献からの17文献<sup>17)~33)</sup>を抽出し、全文検索の対象とした。[2]の検索により、孤発性LAMに伴う腎AMLの臨床経過に関する報告が含まれる12報の疫学研究または症例集積研究報告を抽出し、全文検索の対象とした<sup>34)~45)</sup>。[3]の検索により、孤発性LAM症例を含む腎AMLに対するmTOR阻害薬投与の介入研究または観察研究の4報を抽出し、全文検索の対象とした<sup>32)46)~48)</sup>。また、医中誌Web (原著論文または総説)、Minds (マインズ) ガイドラインセンター (<http://minds.jcqh.or.jp/>) に掲載された診療ガイドライン、および我が国における関連領域の学会から発行された診療ガイドラインの検索を行い、日本泌尿器科学会および日本結節性硬化症学会による『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』<sup>49)</sup>を全文検索の対象として追加した。mTOR阻害薬の副作用に関しては、2015年に行ったレビュー「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？」<sup>50)</sup>を利用し、その後のLAM患者へのmTOR阻害薬投与に関する報告 (ガイドライン、SR論文、個別研究論文) として確認された、我が国におけるLAM患者を対象とした医師主導臨床試験からの報告<sup>51)</sup>および米国胸部疾患学会および日本呼吸器学会によるLAMの診断と管理の診療ガイドライン<sup>52)</sup>を参照した。

### 3. 定性的レビューとSR (エビデンス総体の評価)

腎AML全般の臨床経過と治療に関する文献<sup>12)~33)</sup>から、腎AMLの臨床的特徴に関する定性的レビューを行った。同じく、孤発性LAMに伴う腎AMLの報告<sup>34)~45)</sup>から定性的レビューを行った。文献検索の[3]による4報<sup>32)46)~48)</sup>を対象として、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、各重要度を決定した。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

SR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、推奨の強さを決定した。エビデンスおよび推奨の強さを表1に示す。



図1 PubMedによる検索結果（2016年9月末日）。[1] 腎 AML 全般の臨床経過と治療に関する過去5年以内のレビュー論文5報と、それらの引用文献より17文献を抽出した。[2] 孤発性LAMに伴う腎AMLの臨床経過に関する報告の含まれる文献を検索し、12報の疫学研究または症例集積研究報告を抽出した。[3] 孤発性LAMに伴う腎AMLに対するmTOR阻害薬投与に関して検索し、4報の介入研究および観察研究報告を抽出した。

## 結 果

### 1. 腎 AML の臨床的特徴

AMLは一般には腎臓にみられる良性腫瘍であり、CTをはじめとした画像検査で脂肪成分を認めることから比較的容易に診断される<sup>12)17)18)</sup>。8割は基礎疾患を持たない孤発例であり、2割はTSCへの合併とされる<sup>18)</sup>。一般人

を対象とした超音波検診からの報告では、0.13%に腎AMLを認め平均腫瘍径は1.6cmであった<sup>19)</sup>。それに対して、TSCの腎AML合併率は8割との報告がある<sup>13)</sup>。また、絶対数は少ないながら、孤発性LAMの2~5割においても腎AMLの合併がみられる<sup>34)~36)</sup>。孤発性に発生する腎AMLは無症状であることが多く、平均の増大速度は0.02~0.19cm/年と緩徐であることが報告されてい



表1 エビデンスおよび推奨の強さ

a. 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)	効果の推定値がほとんど確信できない
b. 推奨の強さ	
1	強く推奨する
2	弱く推奨する (提案する)

るが<sup>20)~22)</sup>、後腹膜腔や上部尿路への出血を起こすと重篤となりうる<sup>17)23)</sup>。また、腎細胞癌や、まれながら悪性化のありうる類上皮型血管筋脂肪腫 (epithelioid angiomyolipoma) などの鑑別が、問題となることがある<sup>12)</sup>。特発性の腎出血を対象としたメタアナリシスでは、出血の原因として腎 AML が最も多く 3 割を占め、症状としては 8 割に腹痛、2 割に血尿、1 割にショックを認めた<sup>24)</sup>。腎 AML の出血の主な危険因子は腫瘍の大きさ、動脈瘤などの血管新生成分の程度、TSC への合併とされる<sup>17)18)25)</sup>。腫瘍径が小さく無症状かつ緩徐な経過を示す腎 AML に対して待機療法 (active surveillance) が標準的管理と考えられる一方、一部の患者において症状や出血に対するインターベンション治療が行われている<sup>14)15)20)26)</sup>。ヨーロッパ泌尿器科学会 (European Association of Urology) による腎細胞癌に対するガイドラインでは他の腎腫瘍にも触れており、腎 AML の一部の患者においてインターベンション治療を考慮することが推奨されている<sup>17)27)</sup>。治療適応としては疼痛、出血、悪性腫瘍の疑いが挙げられ、治療方法としては腫瘍縮小または急性出血のコントロールを目的とした選択的動脈塞栓術が中心である点が述べられている<sup>17)</sup>。Oesterling らによる報告では、腫瘍径 4 cm 以上では 4 cm 未満に比して出血や治療介入の頻度が高いとされ、その後 4 cm を区切りとする報告が複数みられている<sup>18)28)</sup>。しかし、腎出血のメタアナリシスにおいては出血した腎 AML の 25% 以上が腫瘍径 4 cm 以下であった<sup>24)</sup>。一方で、出血などにより選択的動脈塞栓術または手術治療を受けた AML の腫瘍径は平均 8.1 cm (範囲 3.5~32)、または中央値 11 cm (範囲 2~21) と報告される<sup>21)29)</sup>。腹部画像検査のデータベースからの解析で、腫瘍径 4 cm を超える腎 AML のうち症状を認めたのは 32% (疼痛 21%, 血尿または出血 11%) であった<sup>22)</sup>。予防的治療を必要とする大きさに関して一定の見解は得られていない<sup>15)18)</sup>。我が国からの腎 AML を有する 23 症例 (29 腎) の症例集積報告によると、腫瘍径 4 cm 以上または動脈瘤 5 mm 以上を出血の予見因子とした場合、前者の感度は 100%, 特異度は 38%, 後者の感度は 100%, 特異度は 86% とされ、多変量解析により動

脈瘤の大きさが破裂と有意な相関を認めた<sup>30)</sup>。大きさなどの因子以外に、無症状の患者における予防的治療に関しては、併存症、腎機能、妊娠計画、社会活動、治療へのコンプライアンス、緊急時の医療体制といった複数の因子を含め判断すべきとされる<sup>18)</sup>。

TSC に合併する腎 AML は、孤発性に発生する腎 AML に比して若年に発症し、両側多発性で増大速度の速いことが報告されている<sup>21)23)</sup>。TSC では出血のリスクに加えて腎機能低下や高血圧症を伴うことが問題となる<sup>13)16)</sup>。知的障害を伴う場合には症状の評価が困難であるという課題も伴う<sup>15)</sup>。2012 年に開催された International Tuberosous Sclerosis Complex Consensus Conference では、無症状で増大傾向を示し長径 3 cm 以上の AML に対して mTOR 阻害薬を第一選択として推奨している<sup>31)</sup>。急性の出血を伴う場合においては、選択的動脈塞栓術が第一選択とされている<sup>31)</sup>。長径 3 cm の基準に関して詳細は示されていないが、mTOR 阻害薬であるエベロリムス (everolimus) の TSC または LAM 患者における腎 AML に対する腫瘍縮小効果を明らかにした二重盲検国際臨床試験 (EXIST-2 試験) では、長径 3 cm 以上の AML を有することが被験者の選択基準であった<sup>32)</sup>。一方、予防的治療として選択的動脈塞栓術または mTOR 阻害薬のいずれを第一選択と考えるかに関しては、両者を比較した報告はみられず、International TSC Consensus Conference とは対照的に選択的動脈塞栓術を第一選択とする見解も存在する<sup>33)53)</sup>。2016 年 8 月に発行された日本泌尿器科学会および日本結節性硬化症学会による『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』においては International TSC Consensus Conference の見解が踏襲され、無症候性でも長径 3 cm を超える大きさの腎 AML や、びまん性に腎 AML が存在する場合には、エベロリムスによる治療を考慮するべきであるとしている<sup>49)</sup>。また、腎 AML の破裂に対しては止血のために直ちに腎動脈塞栓術を行うことが推奨され、予防的腎動脈塞栓術に関しては腫瘍や動脈瘤の大きさ、それらの増大傾向の有無などを総合的に判断して適応を決定するとしている<sup>49)</sup>。

## 2. 孤発性 LAM に伴う腎 AML の臨床的特徴

孤発性 LAM に伴う腎 AML の臨床経過について述べた文献は少ないが、腎 AML の頻度などを示している報告を表 2 に示す。全例に腹部画像検査が行われた報告において、腎 AML を認めた頻度は孤発性 LAM では 22~57%, TSC-LAM では 86~100% であった。Yeoh らの報告では、孤発性 LAM の腫瘍径は平均 29 mm と TSC-LAM の平均 61 mm に比して有意に小さく、孤発性 LAM での両側性の腎 AML は 40% と TSC-LAM の 84% に比して有意に少なかったが、出血やインターベンションの

表2 孤発性LAMに伴う腎AMLの臨床的特徴

筆頭著者	年	平均年齢(範囲)	腎AMLの頻度(%*)		腎AMLのリスク**および経過
			孤発性LAM	TSC-LAM	
Tobino <sup>34)</sup>	2015	37 (22~61)	22 (14/65)	86 (6/7)	塞栓術または腎摘出：sLAM 29%, TSC-LAM 17%
Yeoh <sup>35)</sup>	2014	sLAM 50 TSC-LAM 42	50 (53/107)	100 (15/15)	診断時の平均腫瘍径：sLAM 29 mm, TSC-LAM 61 mm (p<0.01) 両側性腎AML：sLAM 40%, TSC-LAM 84% (p<0.01) 有症状：sLAM 49%, TSC-LAM 40% (NS) 切除術：sLAM 21%, TSC-LAM 13% (NS) sLAMの平均増大速度：1.8 mm/年
Anton <sup>38)†</sup>	2009	45 (18~73)	32 (20/63)	89 (8/9)	
Avila <sup>36)</sup>	2007	sLAM 44 (23~75) TSC-LAM 40 (19~68)	32 (83/256)	93 (62/67)	塞栓術：sLAM 5%, TSC-LAM 10% 切除術：sLAM 23%, TSC-LAM 27%
Ryu <sup>39)‡</sup>	2006	45 (18~76)	29 (57/196)	88 (30/34)	切除術：sLAM 39%, TSC-LAM 47%
Cohen <sup>40)‡</sup>	2005	47	31 (86/277)	76 (39/51)	
Johnson <sup>41)‡</sup>	2000	35 <sup>†</sup> (22~50)	44 (21/48)	—	3例が出血で発症(切除術2例, 塞栓術1例)
Avila <sup>37)</sup>	2000	43 (27~70)	54 (43/80)	—	CTで認めた76 AML (40例)の平均腫瘍径1.3 cm (範囲0.2~9.0) 有症状は9例, うち8例が切除術を受けた
Urban <sup>42)</sup>	1999	39 (22~69) <sup>‡</sup>	32 (21/65)	—	後腹膜出血：2例
Maziak <sup>43)</sup>	1996	45 (37~58)	57 (8/14)	—	有症状：1例 血清クレアチニン値は全員正常 クレアチニンクリアランス低値1例
Bernstein <sup>44)</sup>	1995	35 (22~56) <sup>‡</sup>	47 (8/17)	—	切除術：4例
Kerr <sup>45)</sup>	1993	38 (21~50) <sup>‡</sup>	33 (7/21)	—	切除術：4例, 塞栓術：2例

\*カッコ内は腎AMLを認めた症例数/全症例数.\*\*パーセンテージは腎AMLを有する症例に対する割合。†全例に腹部画像検査が行われていない報告。‡発症年齢, 中央値。‡診断年齢。sLAM: 孤発性LAM。

頻度には有意差がなかったとされる<sup>35)</sup>。Avilaらは孤発性LAMの腹部画像の詳細な検討を行い、54%の症例に検出された腎AMLの腫瘍径は平均1.3 cm (範囲0.2~9.0), 1.5 cm未満が72%, 1.0 cm未満が58%であったとしている<sup>37)</sup>。腎不全や高血圧症を臨床所見として示した報告は含まれなかった。以上より、孤発性LAMではTSCに比して腎AMLの発生頻度は少なく腫瘍径も小さい傾向がみられるが、出血のリスクに関しては一定の見解に達していない。2010年に発行された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では、無症状で腫瘍径4 cm未満の腎AMLに対して積極的な治療を行うべきではないとし、年1回の超音波検査を推奨し、腫瘍径が4 cmを超えるもの、または5 mmを超える動脈瘤を認めるものは、出血のリスクが高いと考えられ、年2回の超音波検査を行い動脈塞栓術または腎部分切除術を考慮するとされる<sup>54)</sup>。出血に対する第一選択は動脈塞栓術とし、医療環境などを鑑みて腎部分切除術も選択肢になるとされる<sup>54)</sup>。想定される診療アルゴリズムを図2に示す。

3. 孤発性LAMに伴う腎AMLに対するmTOR阻害薬  
文献検索の結果、出血または生命予後をアウトカムとする報告はみられず、益のアウトカムとして「大きさの

縮小」、害のアウトカムとして「副作用」を抽出した。各アウトカムに対する定性的SRを行い、以下の推奨を作成した。

CQ: 孤発性LAMを有する成人女性に合併した腎AMLにおいて、どのような場合にmTOR阻害薬の投与を考慮しますか?

A: 孤発性LAMを有する成人女性に合併した腎AMLにおいて、mTOR阻害薬の投与は腫瘍縮小効果が期待されるため、腫瘍増大に伴う腹部症状を認める場合や出血のリスクが高いと判断される場合の治療選択肢となりうるが、明確なエビデンスはない。

推奨の強さ: 2 (提案する)。

エビデンスの強さ: C。

腎AMLに対するmTOR阻害薬の効果を検討した報告のうち、対象に孤発性LAMを含むものは4報みられ、1報はエベロリムスに関する二重盲検ランダム化比較試験<sup>32)</sup>、1報は同試験に続きオープンラベルで投与を延長した観察研究<sup>46)</sup>、2報はシロリムスに関するオープンラベルの観察研究であった<sup>47)48)</sup>。これらの報告の対象症例の多くはTSCまたはTSC-LAMであり、孤発性LAM症例はのべ22例(271例中)と少なかった。118例を対象としたエベロリムス投与のランダム化比較試験において、

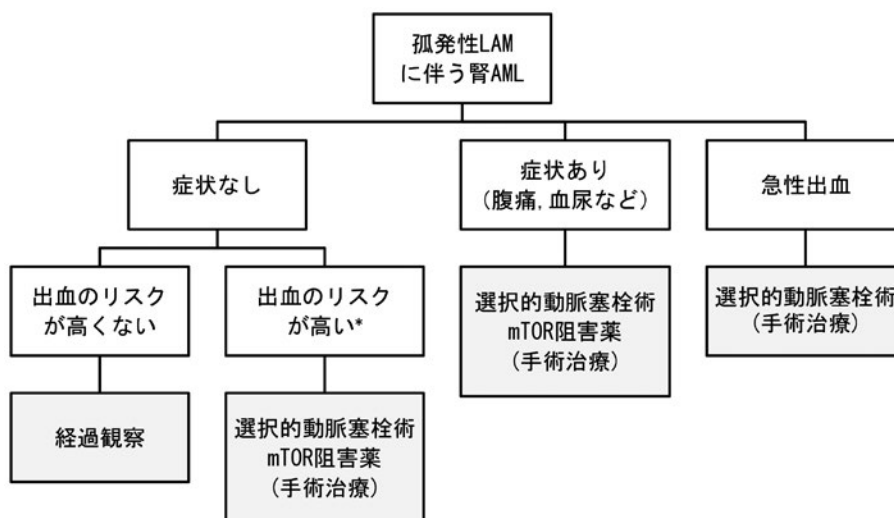


図2 孤発性LAMに伴う腎AMLの診療アルゴリズム.\*出血のリスクと関連する因子として、大きさ、動脈瘤 (>5 mm) が報告されている。

実薬群 79 例に対する投与期間の中央値は 38 週、標的 AML の容積の総和が 50% 以上減少した症例は 33 例 (42%)、プラセボ群では 0% であり有意差がみられた<sup>32)</sup>。112 例を対象としたオープンラベルの延長試験においては、投与期間の中央値は 28.9 ヶ月、同様の効果は 60 例 (54%) にみられた<sup>46)</sup>。25 例に対して 1 年間のシロリムス投与とその後 1 年間の非投与下での経過観察を行った観察研究において、1 年後の標的 AML の容積の総和が 30% 以上縮小した症例は 16 例 (64%) であった<sup>47)</sup>。非投与下での 1 年間に於いては AML の増大傾向がみられ、2 年間の試験期間を完遂しベースラインに比して 30% 以上の縮小を維持した症例は 5 例 (20%) であった<sup>47)</sup>。16 例を対象としシロリムスを 2 年間投与した観察研究において、2 年以内に標的 AML の腫瘍径の合計が 30% 以上縮小した症例は 8 例 (50%) であった<sup>48)</sup>。この報告において 6 例の孤発性 LAM 症例に限ってみると、同様の縮小は 4 例 (67%) にみられた。以上より、TSC または LAM を含めた全体として mTOR 阻害薬による腎 AML 縮小の効果がみられ、一部の限られた孤発性 LAM 症例に対するシロリムス投与のデータからはそれに劣らない効果が推測される。ただし、縮小効果には個人差がみられ、投与中止後には増大傾向がみられている。

2015 年に行ったレビュー「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？」において、成人女性 LAM 症例に対する mTOR 阻害薬の効果が検討された 8 報告から、安全性に関する検証を行った<sup>50)</sup>。国際多施設共同二重盲検比較試験 (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ず、有害事象の重症度はほとんどが Grade 1 または 2 であった<sup>55)</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、胃腸障害、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症、ざ瘡様皮膚炎、上気道炎を含む感染症、末梢性浮腫、頭痛、高血圧、白血球数減少であった。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>55)</sup>、ニューモシスチス肺炎<sup>56)</sup>、急性ウイルス性心膜炎および心不全<sup>56)</sup>、肺の空洞様病変へのアスペルギルス感染<sup>57)</sup>、重症孤発性 LAM 症例の気道感染による死亡<sup>58)</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。我が国において LAM 症例に対し 2 年間のシロリムス投与を行った医師主導臨床試験 (MLSTS 試験) では、82.5% の症例が全経過中平均 80% 以上の良好な服薬コンプライアンスで内服を継続した<sup>51)</sup>。3 例の薬剤性肺障害がみられたが、投与中止と 1 例におけるステロイド投与により、いずれも改善が得られた<sup>51)</sup>。米国胸部疾患学会および日本呼吸器学会による LAM の診断と管理の診療ガイドラインでは、概してシロリムスの忍容性は良好であり副作用は軽度であるとしている<sup>52)</sup>。

## 考 察

孤発性 LAM に伴う腎 AML において最も課題となるのは、出血の防止である。推奨の決定に際しては、重大なアウトカムと考えられる出血や生命予後に関するエビデンスがないこと、長期投与が前提となるが効果と安全性は不明であることを考慮した。治療に対する患者および家族の意向は大きくばらつくと考えられ、理由として、



服薬にあたって避妊が必要である点、服薬に伴う定期的な受診や副作用対策が必要である点、薬品は高額であり医療助成には自己負担が生じるため経済的な負担を考慮しなければならない点が挙げられる。そのほか、mTOR阻害薬は創傷治癒を遅らせる可能性があることから、外科的処置に際しては休業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。

腎AMLに対する予防的治療を考慮する基準としては、腫瘍径4cmを超える大きさ、5mmを超える動脈瘤を挙げることができるが、必ずしも出血を予測する基準ではなく、動脈瘤に関する報告は症例数も限られている。個々の患者において、増大速度や出血のリスクに関わる併存症、緊急時の医療体制等を考慮し、患者の意向を取り入れつつ判断する必要がある。なお、妊娠中の出血はまれであるが重篤となりうるため、予防的治療の是非の判断(この場合は選択的動脈塞栓術が中心と考えられる)や妊娠中の管理として、泌尿器科、放射線科、外科、産婦人科などの関連診療科による集学的な対応が必要と考えられる<sup>59)</sup>。

孤発性LAMに伴う腎AMLに対する選択的動脈塞栓術の文献は検索のかぎりではみられないが、腎AMLに対する選択的動脈塞栓術のSR文献では、31報告(1986~2013年)より524症例の定性的レビューが行われている<sup>60)</sup>。塞栓術後平均39ヶ月の観察期間において、技術的成功は93.3%、平均3.4cm(38.3%)の縮小が得られていた。処置中の死亡または致命的な合併症の報告はみられなかったが、塞栓後症候群と呼ばれる腰部痛や発熱の症状は35.9%にみられ、その他6.9%に標的外塞栓や呼吸器症状などの塞栓後合併症がみられた。予期しない再治療は20.9%に行われ、再治療の適応は血管再生、大きさが不変または増大、症状や出血の再発などであった。選択的動脈塞栓術による良好な腫瘍縮小効果が得られている一方、長期的には再治療を要する可能性がある。腎AMLの予防的治療を行う際にmTOR阻害薬または選択的動脈塞栓術のいずれを選択するかに関して、泌尿器科や放射線科などの専門科へコンサルトを行い、各治療の特性を比較したうえで個々に判断する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 井上 義一; 講演料, 旅費, 贈答品などの受領(ペーリンガーインゲルハイム), 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) Taveira-DaSilva AM, et al. Management of lymphangiomyomatosis. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 116.
- 4) Hammes SR, et al. Targeted approaches toward understanding and treating pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Horm Cancer* 2013; 4: 70-7.
- 5) Henske EP, et al. Lymphangiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* 2012; 122: 3807-16.
- 6) McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-606.
- 7) Takada T, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1912-22.
- 8) Krueger DA, et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-65.
- 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) 小島原典子, 他. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル. Ver.2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2016. <http://minds.jcqh.or.jp/>
- 12) Jinzaki M, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014; 39: 588-604.
- 13) Kapoor A, et al. Evolving Strategies in the Treatment of Tuberous Sclerosis Complex-associated Angiomyolipomas (TSC-AML). *Urology* 2016; 89: 19-26.
- 14) Borghesi M, et al. Active surveillance for clinically localized renal tumors: An updated review of current indications and clinical outcomes. *Int J Urol* 2015; 22: 432-8.
- 15) Flum AS, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol* 2016;

- 195: 834-46.
- 16) Kingswood JC, et al. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron* 2016; 134: 51-8.
  - 17) Ljungberg B, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. 2014. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_LR.pdf)
  - 18) Nelson CP, et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002; 168: 1315-25.
  - 19) Fujii Y, et al. Benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography. *Eur Urol* 1995; 27: 124-7.
  - 20) Mues AC, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010; 24: 1883-6.
  - 21) Seyam RM, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008; 72: 1077-82.
  - 22) Bhatt JR, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs > 4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol* 2016; 70: 85-90.
  - 23) Sooriakumaran P, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010; 105: 101-6.
  - 24) Zhang JQ, et al. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol* 2002; 167: 1593-6.
  - 25) Muller A, et al. Renal artery embolization-indications, technical approaches and outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 288-301.
  - 26) Ouzaid I, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int* 2014; 114: 412-7.
  - 27) Ljungberg B, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67: 913-24.
  - 28) Oesterling JE, et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986; 135: 1121-4.
  - 29) Villalta JD, et al. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. *J Urol* 2011; 186: 921-7.
  - 30) Yamakado K, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82.
  - 31) Krueger DA, et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-65.
  - 32) Bissler JJ, 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.
  - 33) Rouvière O, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94: 225-37.
  - 34) Tobino K, et al. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 534-41.
  - 35) Yeoh ZW, et al. Natural history of angiomyolipoma in lymphangioleiomyomatosis: implications for screening and surveillance. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 151.
  - 36) Avila NA, et al. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007; 242: 277-85.
  - 37) Avila NA, et al. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216: 147-53.
  - 38) Antón E, et al. Lymphangioleiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 85-91.
  - 39) Ryu JH, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 105-11.
  - 40) Cohen MM, et al. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875-9.
  - 41) Johnson SR, et al. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-7.
  - 42) Urban T, 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.
  - 43) Maziak DE, et al. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 402-5.
  - 44) Bernstein SM, et al. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2138-43.
  - 45) Kerr LA, et al. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: forme fruste of tuberous sclerosis? *Urology* 1993; 41: 440-4.



- 46) Bissler JJ, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-9.
- 47) Bissler JJ, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-51.
- 48) Davies DM, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4071-81.
- 49) 日本泌尿器科学会, 日本結節性硬化症学会. 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. 2016.
- 50) 林田美江, 他. 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? *日呼吸誌* 2016; 5: 166-71.
- 51) Takada T, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1912-22.
- 52) McCormack FX, 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.
- 53) Rouvière O, et al. Guidelines for the management of tuberous sclerosis complex renal disease. *Prog Urol* 2012; 22: 367-79 [in French].
- 54) Johnson SR, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
- 55) McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-606.
- 56) Goldberg HJ, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; 46: 783-94.
- 57) Ando K, et al. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 2013; 51: 175-83.
- 58) Peng ZF, et al. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J Urol* 2014; 192: 1424-30.
- 59) Preece P, et al. Surgical management of haemorrhaging renal angiomyolipoma in pregnancy. *Int J Surg Case Rep* 2015; 7: 89-92.
- 60) Murray TE, et al. Transarterial Embolization of Angiomyolipoma: A Systematic Review. *J Urol* 2015; 194: 635-9.

**Abstract****Can mTOR inhibitors be used for treatment of renal angiomyolipoma associated with sporadic lymphangiomyomatosis?**

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 and has begun to be used in clinical practice. We reviewed the benefits and harms of mTOR inhibitors as a therapeutic drug for renal angiomyolipoma associated with sporadic lymphangiomyomatosis and summarized its clinical positioning. The body of evidence was evaluated and integrated by systematic reviews, and the recommendation was formulated, based on the methods described in the “Minds Manual for Guideline Development. Ver.2.0 (2016)” by the Japan Council for Quality Health Care. Because the use of mTOR inhibitors in adult women with renal AML associated with sporadic lymphangiomyomatosis is expected to reduce a tumor’s size, they can be a therapeutic option when abdominal symptoms associated with an increase in tumor size are present, or when the risk of bleeding is considered high (weak recommendation based on low-quality evidence).