

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：リンパ脈管筋腫症に対するラパマイシン長期内服の効果と安全性評価のためのコホート調査
2. 研究開発代表者：国立大学法人新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 高田 俊範
3. 研究開発の成果

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は妊娠可能年齢の女性が罹患し、徐々に呼吸機能障害が進行する難病である。LAM は、mTOR 蛋白が無制限に働き LAM 細胞が増殖を続けることで発症する。シロリムスは mTOR の働きを抑制することから、LAM に対する効果が期待され様々な試験が行われてきた。国際共同治験である MILES 試験、および本邦で実施された『LAM に対す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)』の成果により、平成 26 年 7 月にシロリムスは LAM を適応疾患とする薬事承認を受けた。シロリムスの発売により、MLSTS 試験に参加した症例はシロリムス内服を継続している。しかし、シロリムス長期内服による呼吸機能や画像所見の推移、予後に及ぼす影響、有害事象などは予測できない。

本邦では従来、特定疾患研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」により、LAM の診断基準や治療と管理の手引が作成されてきた。しかし、これらの根拠となるエビデンスはケーススタディレベルにとどまっていた。こうした中、MILES 試験により LAM 治療のレベルの高いエビデンスが初めて示された。しかし、MILES 試験の設定 (中等症以上のみを対象、一年間のみの内服、本邦の実薬群症例が 13 例にとどまる) では、シロリムス長期内服の呼吸機能に及ぼす効果や多数の本邦症例における安全性は明らかでない。そこで、本邦の LAM 治療に係る質の高いエビデンスを得るため、長期コホート調査を開始した。

MLSTS 治験に登録した LAM 患者のうち、治験 visit12 の来院時に同意を取得した 58 例を登録した。何らかの理由でシロリムス内服を中止した患者、登録したが内服しなかった患者も対象とした。LAM は厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患であるため、一年に一回臨床調査個人票の提出が義務付けられている。そこで、これら 58 例を対象に、指定難病の臨床調査個人票にある調査項目と MLSTS 治験で調査されていた項目をあわせて調査した。調査項目は以下のとおりである。1, シロリムス治療の効果; 呼吸機能検査 (スパイロメトリー、フローボリューム)、SpO₂ 測定、呼吸困難スケール (mMRC); 胸部レントゲン、(可能ならば) HRCT、2, 有害事象の評価; 身長、体重、血圧、脈拍数; 一般血液検査 (検血、生化学、血清など)、検尿 (定性、沈渣)、(可能ならば) 血清鉄; 口内炎の有無と部位/期間、月経異常の有無と期間、頭痛の有無と期間、下痢の有無と期間、浮腫、3, その他; 血清 VEGF-D 測定 (近畿中央胸部疾患センター)、シロリムス血中濃度 (LSI メディエンス); 血清保存。各施設で同意を得る際に用いた登録票と、調査によって得られたデータは、新潟大学医歯学総合病院プロトコール・データセンター (PD センター) に集積した。PD センターでは、集積されたデータの確認、欠損値などについて各施設への問い合わせ、集計、基礎統計値の算出などを行った。

本研究により、MLSTS 治験開始から本コホート研究終了時までシロリムス内服を続けていた症例は、通算 5 年間で内服を継続していたことになる。したがって、本邦の LAM 症例に対して 5 年間のシロリムス治療の効果と安全性を確認することができる。こうして得られたエビデンスから、「呼吸不全に関する調査研究班」による LAM のシロリムス治療に関するガイドライン作成への資料提供を行う。

4. その他

特記事項無し