

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) A cohort study for efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM for
five years
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 特任教授 高田俊範
(英語) Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental
Hospital, Professor, Toshinori Takada
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) シロリムス内服4年後の呼吸機能と安全性の評価
(英語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 教授 中田光
(英語) Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental
Hospital, Professor, Koh Nakata
- 分担研究 開発課題名： (日本語) シロリムス内服4年後の呼吸機能と安全性の評価
(英語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 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
臨床研究センター長 井上義一
(英語) Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest
Medical Center, Executive Director, Yoshikazu Inoue

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 順天堂大学医学部内科学教室呼吸器内科学講座 前任准教授 瀬山邦明
所属 役職 氏名 : (英 語) Division of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Associate Professor, Kuniaki Seyama

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 准教授 田澤立之
所属 役職 氏名 : (英 語) Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Associate Professor, Ryushi Tazawa

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 新潟大学医歯学総合病院総合臨床研修センター 特任助教 朝川勝明
所属 役職 氏名 : (英 語) General Clinical Training Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Assistant Professor, Katsuaki Asakawa

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院内科 I 助教 鈴木雅
所属 役職 氏名 : (英 語) First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Assistant Professor, Masaru Suzuki

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院呼吸器内科 講師 玉田勉
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Lecturer, Tsutomu Tamada

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 信州大学医学部内科学第一教室 教授 花岡正幸
所属 役職 氏名 : (英 語) First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Professor, Masayuki Hanaoka

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 東京医科大学呼吸器内科学分野 准教授 中山秀章
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University, Associate Professor, Hideaki Nakayama

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター臨床研究センター
部長 三上礼子
所属 役職 氏名 : (英 語) Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, Director, Ayako Mikami

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授 平井豊博
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Professor, Toyohiro Hirai

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子内科学 教授 服部登
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Professor, Noboru Hattori

分担研究 (日本語) シロリムス内服 4 年後の呼吸機能と安全性の評価
開発課題名 : (英 語) Efficacy and safety of rapamycin in the patients with LAM at the fourth year

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学医学部総合医学研究センター 教授 渡辺憲太郎
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University School of Medicine, Professor, Kentaro Watanabe

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

国際共同治験である MILES 試験により、シロリムスは LAM の呼吸機能の増悪を防ぐことが確認された (NEJM 2011)。引き続き本邦 LAM 症例に対して“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)” が実施された (Annals 2016)。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。しかし、シロリムス長期内服による呼吸機能や予後に及ぼす影響、有害事象などは明らかでない。そこで、MLSTS 治験に参加した症例のうち同意を得られた症例を対象として、2015 年から一年に一回、3 年間の臨床調査を開始した。調査項目は、指定難病の臨床調査個人票にある調査項目に加えて、MLSTS 治験で調査されていた項目とした。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・データセンターに集積し、データ管理、固定と統計解析を行う。

本コホート研究には、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 19 例 (井上義一臨床研究センター長)、順天堂大学医学部 23 例 (瀬山邦明先任准教授)、新潟大学医歯学総合病院 2 例 (朝川勝明特任助教)、北海道大学病院 3 例 (鈴木雅助教)、東北大学病院 1 例 (玉田勉講師)、(信州大学医学部 2 例 (林田美江特任研究員)、京都大学大学院医学研究科 2 例 (平井豊博教授)、広島大学大学院医歯薬保健学研究院 1 例 (服部登准教授)、福岡大学医学部 1 例 (渡辺憲太郎教授) の計 54 例が登録された (括弧内は各施設の責任医師)。54 例のうち、48 例が登録時に呼吸機能検査を実施していた。

今年度は、2015 年と 2016 年の 2 年間分の固定データを用いて呼吸機能の推移についてグラフ化し、各パラメータ (FEV₁、FVC、%FEV₁、%FVC) の要約統計量を示した。それによれば、%FEV₁ と %FVC の平均は、48 例全体でそれぞれ 67.9% と 93.1% であった。軽症群 (%FEV₁ > 70%) 19 例の %FEV₁ と %FVC の平均は、それぞれ 93.3% と 101.8% であった。一方、中等症・重症群 (%FEV₁ ≤ 70%) 29 例の %FEV₁ と %FVC の平均は、それぞれ 46.3% と 86.6% であった。2015 年から 2016 年における FEV₁ と FVC 実測値の変化の傾きは、それぞれ -6.96 mL/year と +4.11 mL/year であった。同様に軽症群の変化の傾きは、FEV₁: -63.11 mL/year と FVC: -37.68 mL/year であり、中等症・重症群の変化の傾きは、FEV₁: +28.16 mL/year と FVC: +31.02 mL/year であった。さらに、2 年間の症例報告書のそれぞれの観察項目に関する欠測率を集計し、実施されていない観察項目については最終年度の調査項目から削除することを検討している。

英文

Sirolimus has been shown to stabilize lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM) treated for a 12-month duration (MILES trial, NEJM 2011). Following the MILES trial, we conducted a single arm, open-label, investigator-initiated safety and efficacy study of sirolimus in 63 women with LAM at nine sites in Japan (MLSTS trial, AnnalsATS 2016). Sirolimus was then approved for LAM in Japan July, 2016. However, efficacy and safety of long-term sirolimus treatment remains unclear. We started a study of annual clinical checkup for the patients participated in MLSTS trial who gave consent to the study for three years since 2015. The checkup includes characteristics in MLSTS trial as well as those in the clinical research format for intractable diseases by the Ministry of Health, Labour, and Welfare. Protocol Data Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, collects, cleans and statistically analyses data from the checkup.

Fifty-four cases were enrolled in the study in total; 19 cases at National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center by Executive Director, Dr. Yoshikazu Inoue, 23 at Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine by Associate Prof. Kuniaki Seyama, two at Niigata University Medical and Dental Hospital by Dr. Katsuaki Asakawa, three at Hokkaido University School of Medicine, Sapporo by Assistant Prof. Masaru Suzuki, one at Tohoku University Graduate School of Medicine by Lecturer, Dr. Tsutomu Tamada, two at Shinshu University School of Medicine by Project Researcher, Dr. Mie Hayashida supervised by Prof. Masayuki Hanaoka, two at Kyoto University by Prof. Toyohiro Hirai, one at Hiroshima University by Associate Prof. Noboru Hattori, and one at Fukuoka University School of Medicine by Prof. Kentaro Watanabe. Out of 54 patients, 48 underwent pulmonary function tests at the enrollment.

We constructed graphs showing changes in pulmonary function tests with fixed data for two years, 2015 and 2016. Descriptive statistics values for FEV₁, FVC, %FEV₁, and %FVC were shown. The average %FEV₁ and %FVC were 67.9% and 93.1%, respectively. The average %FEV₁ and %FVC in the 19 patients with %FEV₁>70% were 93.3% and 101.8%, respectively. The average %FEV₁ and %FVC in the 29 patients with %FEV₁≤70% were 46.3% and 86.6%, respectively. Slopes (differences in each value per year) of FEV₁ and FVC from 2015 to 2016 were -6.96 mL/year and +4.11 mL/year, respectively. Slopes of FEV₁ and FVC were -63.11 mL/year and -37.68 mL/year in the patients with %FEV₁>70% and +28.16 mL/year and +31.02 mL/year in the patients with %FEV₁≤70%. We are planning to delete some of the characteristics in the annual checkup because of too low filling rates during this period.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 6件、国際誌 7件）

1. TAKADA T, MIKAMI A, KITAMURA N, SEYAMA K, INOUE Y, NAGAI K, SUZUKI M, MORIYAMA H, AKASAKA K, TAZAWA R, HIRAI T, MISHIMA M, HAYASHIDA M, HIROSE M, SUGIMOTO C, ARAI T, HATTORI N, WATANABE K, TAMADA T, YOSHIZAWA H, AKAZAWA K, TANAKA T, YAGI K, YOUNG LR, MCCORMACK FX, NAKATA K. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy in Asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016, 13, 1912-22.
2. ANDO K, OKADA Y, AKIBA M, KONDO T, KAWAMURA T, OKUMURA M, CHEN F, DATE H, SHIRAIISHI T, IWASAKI A, YAMASAKI N, NAGAYASU T, CHIDA M, INOUE Y, HIRAI T, SEYAMA K, MISHIMA M. Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. Lung Transplantation for Lymphangioleiomyomatosis in Japan. *PLoS One*. 2016 Jan 15;11(1): e0146749.
3. KURIHARA M, MIZOBUCHI T, KATAOKA H, SATO T, KUMASAKA T, EBANA H, YAMANAKA S, ENDO R, MIYAHASHIRA S, SHINYA N, SEYAMA K. A Total Pleural Covering for Lymphangioleiomyomatosis Prevents Pneumothorax Recurrence. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0163637.
4. MCCORMACK FX, GUPTA N, FINLAY GR, YOUNG LR, TAVEIRA-DASILVA AM, GLASGOW CG, STEAGALL WK, JOHNSON SR, SAHN SA, RYU JH, STRANGE C, SEYAMA K, SULLIVAN EJ, KOTLOFF RM, DOWNEY GP, CHAPMAN JT, HAN MK, D'ARMIENTO JM, INOUE Y, HENSKE EP, BISSLER JJ, COLBY TV, KINDER BW, WIKENHEISER-BROKAMP KA, BROWN KK, CORDIER JF, MEYER C, COTTIN V, BROZEK JL, SMITH K, WILSON KC, MOSS J. 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 Sep 15;194(6): 748-61.
5. HAYASHIDA M, YASUO M, HANAOKA M, SEYAMA K, INOUE Y, TATSUMI K, MISHIMA M, 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 May;54(3): 193-200.
6. ANDO K, FUJINO N, MITANI K, OTA C, OKADA Y, KONDO T, MIZOBUCHI T, KURIHARA M, SUZUKI K, HOSHIKA Y, EBANA H, KOBAYASHI E, TAKAHASHI K, KUBO H, SEYAMA K. Isolation of individual cellular components from lung tissues of patients with lymphangioleiomyomatosis. *AmJPhysiolLungCellMolPhysiol*. 2016; 310(10): L899-908.
7. HAYASHI T, KUMASAKA T, MITANI K, OKADA Y, KONDO T, DATE H, CHEN F, OTO T, MIYOSHI S, SHIRAIISHI T, IWASAKI A, HARA K, SAITO T, ANDO K, KOBAYASHI E, GUNJI-NIITSU Y, KUNOGI M, TAKAHASHI K, YAO T, SEYAMA K. Bronchial involvement in advanced stage lymphangioleiomyomatosis: histopathologic and molecular analyses. *Hum Pathol*. 2016 Apr;50: 34-42.

8. 安藤克利, 瀬山邦明. リンパ脈管筋腫症.呼吸と循環 64 卷 10 号 2016.10 Page 991-999.
9. 林田美江, 安藤克利, 関谷充晃, 瀬山邦明, 井上義一, 巽浩一郎, 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. 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? 日本呼吸器学会誌 5 卷 4 号 2016.07 Page 166-171.
10. 瀬山邦明, 熊坂利夫. リンパ脈管筋腫症と免疫. 炎症と免疫 24 卷 4 号 2016.06 Page319-324.
11. 白石武史, 平塚昌文, 柳澤 純, 渡辺憲太朗他. 福岡大学肺移植プログラム初期10年の成績. 福岡大学 医学紀要. 2016, 43(1), 1-10.
12. 関本康人, 鈴木一廣, 安藤克利, 江花弘基, 三谷恵子, 栗原正利, 熊坂利夫, 瀬山邦明, 高橋和久. 非典型的な CT 画像を呈したリンパ脈管筋腫症. 日本気胸・嚢胞性肺疾患学会雑誌 16 卷 1 号, 2016.08 Page48.
13. 江花弘基, 溝渕輝明, 山中澄隆, 小林悦子, 三谷恵子, 熊坂利夫, 高橋和久, 栗原正利, 瀬山邦明. 再生酸化セルロースメッシュ(Regenerated Oxygenated Cellulose mesh:ROC)は、酸性刺激により胸膜肥厚と癒着防止効果をもたらす. 日本気胸・嚢胞性肺疾患学会雑誌 16 卷 1 号, 2016.08 Page31.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Early Intervention with Sirolimus Benefits Mild Lymphangiomyomatosis-related Lung Disease, ポスター, TAKADA T, SEYAMA K, INOUE Y, NAGAI K, SUZUKI M, MORIYAMA H, AKASAKA K, TAZAWA R, HIRAI T, MISHIMA M, HAYASHIDA M, HIROSE M, SUGIMOTO C, ARAI T, HATTORI N, WATANABE K, MIKAMI A, TAMADA T, YOSHIZAWA H, AKAZAWA K, TANAKA T, KITAMURA N, NAKATA K. 2016 米国胸部疾患学会 (サンフランシスコ、モスコーンセンター), 2016/5/17, 国外.
2. Early And Late Onset Adverse Events In LAM Patients Treated With Sirolimus For Two Years, ポスター, NAKATA K, TAKADA T, KITAMURA N, TANAKA T, MIKAMI A, THE RESEARCH GROUP FOR MLSTS. 2016 米国胸部疾患学会 (サンフランシスコ、モスコーンセンター), 2016/5/17, 国外.
3. Efficacy of long-term sirolimus therapy in Asian patients with lymphangiomyomatosis, 口頭およびポスター, TAKADA T, TANAKA T, KITAMURA N, TAZAWA R, NAKATA K, AND MLSTS STUDY GROUP. 2016 稀少肺疾患国際会議 (米国シンシナティ、マリオット・アット・リバーセンター), 2016/9/24, 国外.
4. Total Pleural Covering for Lymphangiomyomatosis Prevents Pneumothorax Recurrence: Experience of 43 LAM Patients, 口頭, SEYAMA K. 2016 稀少肺疾患国際会議 (米国シンシナティ、マリオット・アット・リバーセンター), 2016/9/24, 国外.
5. Tolerability of long-term sirolimus mono-therapy in lymphangiomyomatosis. ポスター, NAKATA K, TAKADA T, KITAMURA N, TANAKA T, MIKAMI A, THE RESEARCH GROUP FOR MLSTS. 2016 稀少肺疾患国際会議 (米国シンシナティ、マリオット・アット・リバーセンター), 2016/9/24, 国外.
6. 診断に難渋した肺内リンパ浮腫を伴ったリンパ脈管筋腫症の 1 例, 口頭, 山下優, 鈴木雅, 武井望, 長岡健太郎, 今野哲, 西村正治, 中智昭, 松野吉宏, 樋田泰浩, 加賀基知三, 第 112 回日本呼吸器学会北海道地方会, 2016/9/17, 国内.

7. 本邦のリンパ脈管筋腫症に対するシロリムス長期治療の効果、口頭、高田俊範、田中崇裕、田澤立之、北村信隆、中田 光、MLSTS 研究グループ、第 1 回 LAM 研究会、2016/10/9、国内。
8. 関節リウマチ合併リンパ脈管筋腫症へのシロリムス投与の経過報告、口頭、鈴木雅、第 1 回 LAM 研究会、2016/10/9、国内。
9. リンパ脈管筋腫症の中枢気道病変の検討、ポスター、神 幸希、飛野 和則、瀬山邦明、熊坂利夫、平井豊博、栗原正利、上甲 剛、富山憲幸、高橋和久、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会、2016/4/9、国内。
10. 岡本翔一、吉川仁美、中村愛、瀬山邦明。リンパ脈管筋腫症における動的肺コンプライアンスーシロリムス治療による変化ー、第 2 回呼吸脈波研究会。2016/12/17、国内。
11. 瀬山邦明。シンポジウム「結節性硬化症の診断・治療ガイドライン」肺病変、特にリンパ脈管筋腫症について。第 3 回日本結節性硬化症学会学術集会。2016/11/12、国内。
12. LAM に対する分子標的療法時代の夜明け、中田 光、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会、2016/4/10、国内。
13. リンパ脈管筋腫症における自己抗体陽性率と膠原病の合併に関する検討、ポスター、二見真史、新井徹、杉本親寿、橋和延、竹内奈緒子、佐々木由美子、廣岡亜矢、中尾桂子、木庭太郎、広瀬雅樹、松室昭子、本間智美、林清二、審良正則、北市正則、井上義一、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会。2016/4/9、国内。
14. リンパ脈管筋腫症：シロリムス治療の実態、ポスター、井上義一、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会。2016/4/10、国内。
15. シロリムス長期投与の認容性と生理学的変化、口頭、中田光、瀬山邦明、井上義一、高田俊範、田中崇裕、田澤立之、北村信隆、MLSTS 研究グループ、第 1 回 LAM 研究会。2016/10/9、国内。
16. シロリムス血中濃度測定、口頭、広瀬雅樹、新井徹、杉本親寿、井上義一、MLSTS 研究グループ、第 1 回 LAM 研究会。2016/10/9、国内。
17. SIROLIMUS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS, ポスター、C. Sugimoto, T. Arai, M. Hirose, A. Matsumuro, M. Akira, K. Nakata, Y. Inoue, 21st Congress of Asian Pacific Society of Respirology, 2016/11/14, 国外。
18. シェーグレン症候群関連肺病変を合併した肺リンパ脈管筋腫症の一例、口頭、池上直弥、新井徹、田原正浩、二見真史、杜倉紗代子、中尾桂子、蓑毛祥次郎、菅原玲子、杉本親寿、笠井孝彦、審良正則、井上義一、第 88 回日本呼吸器学会近畿地方会、第 118 回日本結核病学会近畿地方会。2016/12/10、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願