

Lymphangiomyomatosis (LAM)における妊 娠・出産に関する研究

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

研究責任者名

新井 徹

Ver. 1.1

2025 年 10 月 22 日

目次

1.	研究の目的	3
2.	研究の背景及び意義	3
3.	研究対象者及び適格性の基準	3
4.	研究の方法	3
5.	評価項目	4
6.	統計的事項	4
7.	スケジュールあるいは研究期間	4
8.	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	4
9.	研究の変更、中止・中断、終了	4
10.	研究の科学的合理性の根拠	5
11.	研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き	5
12.	個人情報等の取扱い	5
13.	情報の保管及び廃棄の方法	5
14.	病院長への報告内容及び方法	5
15.	研究対象者の費用負担、謝礼	6
16.	研究結果の公表	6
17.	研究資金及び利益相反	6
18.	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	6
19.	研究業務の委託	6
20.	研究の実施体制	6
21.	参考資料・文献リスト	7

1. 研究の目的

本研究では Lymphangioleiomyomatosis (LAM) 患者の周産期および全観察期間を通じての肺機能および血清バイオマーカーの変動を確認することで妊娠・出産が LAM 病態へ与える影響を評価することを目的とする。

2. 研究の背景及び意義

歴史的に、LAM 患者の妊娠は慎重に行われており、多くの臨床医は、疾患の進行や気胸などの合併症への懸念から、妊娠・出産を控えるよう勧めてきました¹。しかし、Faeling らは、妊娠は LAM 患者におけるシロリムス投与による長期的な肺機能改善を阻害しない可能性を報告しました²。欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society:ERS) のガイドラインは、LAM 患者の妊娠は、気胸、乳び胸、血管筋脂肪腫からの出血、および肺機能低下の加速のリスク増加と関連する可能性が高いと報告しています。同ガイドラインでは、妊娠の決定は個別に行うべきであり、重症患者は妊娠を控えるべきであると推奨されています³。ブラジル呼吸器学会は、LAM 患者の妊娠は、肺機能の低下、産科合併症、および LAM の悪化 (気胸、乳び、腎血管筋脂肪腫の進行、リンパ脈管筋腫) につながる可能性があるとして報告している。しかし、肺機能が温存されている場合、または進行を伴わずに軽度の機能制限がある場合には、絶対的禁忌ではなく、個別の推奨に基づいて推奨される⁴。米国胸部学会および日本呼吸器学会は、妊娠に関する LAM の管理はガイドラインの次版まで延期されたと共同で報告している⁵。

これらの報告にもかかわらず、出産前後の疾患進行評価に役立つ肺機能および血清バイオマーカーの詳細な評価は殆どない。リスクが高い事を理解したうえで妊娠・出産を考える LAM 患者およびその主治医にとって本研究結果はとても医学的に貴重な結果となることが考えられる。

3. 研究対象者及び適格性の基準

3.1. 適格基準

以下の基準のいずれかを満たす。

- 1) 本院に通院中に妊娠および出産を経験した LAM 患者。また、各種びまん性肺疾患に対する新たなバイオマーカー開発とコホート研究および診療支援」(承認番号：臨 2023-2)にて文書同意を得られた将来の研究のために血液をはじめとする臨床検体等の保存、使用することに文章同意を得ている LAM 患者。

3.2. 除外基準

以下のいずれかを満たした例は除外する。

- 1) 主治医が不適当と判断した症例

4. 研究の方法

4.1. 研究の種類・デザイン

単施設後ろ向き観察研究

4. 2. 研究・調査項目

研究対象者から「各種びまん性肺疾患に対する新たなバイオマーカー開発とコホート研究および診療支援」（承認番号：臨 2023-2）研究に同意取得済の血清検体中の VEGF-D 値を測定する。VEGF-D 値以外の臨床データは診療録中の肺機能（%VC, %FVC, %FEV1, FEV1/FVC%, %DLco）および血清バイオマーカー（KL-6, CA125, ACE）を用いる。

5. 評価項目

5. 1. 主要評価項目：妊娠前、妊娠中、出産後での短期肺機能、血清バイオマーカーの変動確認

5. 2. 副次評価項目：出産前、出産後での長期肺機能、血清バイオマーカーの変動確認

6. 統計的事項

呼吸機能および血清バイオマーカーを、出産前 1 年以内、妊娠中、および出産後 6 ヶ月以内（短期解析）での変動を Friedman Test にて分析する。観察期間全体（長期解析）における経時的変化は、出産時を起点として線形混合効果モデルを用いて評価する。

7. スケジュールあるいは研究期間

研究許可日～ 2028 年 3 月 31 日

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

8. 1. 負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。既に保存されている臨床検体を使用する。

8. 2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。

9. 研究の変更、中止・中断、終了

9. 1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ臨床研究審査委員会の承認を必要とする。

9. 2. 研究の中止、中断

研究責任者は、臨床研究審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

9. 3. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

10. 研究の科学的合理性の根拠

これまで LAM 患者の妊娠・出産は禁忌とはされていないものの控えるように注意喚起されてきた。しかし、ERS やブラジル呼吸器学会のガイドラインでは妊娠・出産は病態進行のリスクを伴う可能性が排除できないが、患者個人の状況に応じて対応すべきであると述べられている³⁻⁴。本院においても多くはないが出産を経験した LAM 患者がいる。実際に妊娠、出産を経験した LAM 患者の肺機能、血清バイオマーカーの変動評価を行うことが現在、リスクであるという考え方から High- or Low-リスクと評価を深めることは LAM 診療、研究に対して必要であり、各国の学会が提言しているガイドラインに従う内容であり科学的根拠は担保されている。

11. 研究対象者等からインフォームド・コンセントを受ける手続き

既に「各種びまん性肺疾患に対する新たなバイオマーカー開発とコホート研究および診療支援」（承認番号：臨 2023-2）にて文書同意を得られた臨床検体を用いるので、本研究では文書による同意書を取得せず、オプトアウトを行う。しかし、研究対象者は、いつでも不利益をうけることなく、自由意志に基づいて同意撤回文書により、本研究への協力同意の意思を取り消すことができる事をオプトアウト文章に記載する。

12. 個人情報等の取扱い

「個人情報の保護に関する法律」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、令和 5 年 3 月 27 日一部改正）、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する 倫理指針ガイダンス」（令和 6 年 4 月 1 日一部改訂）に基づいて実施する。多施設の医療機関で実施する 後ろ向き観察研究として、公衆衛生例外として取り扱うことが可能、本人の同意を得ることにより研究の遂行に支障を及ぼすおそれがある場合等には、本人の同意なしに研究を実施すること（オプトアウトによる実施）が認められるとの解釈に従う。本研究は匿名化された、後ろ向き観察研究であり、患者の同意書は不要。近畿中央呼吸器センター臨床研究審査委員会にて承認後、Web 掲示、オプトアウトを行う。

臨床情報、検体を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう匿名化処理を行う（連結可能匿名化）。対応表は鍵の掛るデスク等に保管し、施設外に個人を識別することができる情報の持ち出しは行わない。

13. 情報の保管及び廃棄の方法

研究等の実施に関わる文書は持ち出し不可能な端末内に保管する。

保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 5 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

14. 病院長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて病院長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であつて研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合

15. 研究対象者の費用負担、謝礼

研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

16. 研究結果の公表および取り扱い

研究者は、本研究の成果を国内外の論文誌あるいは関連学会等において発表することにより公表する。学会発表、論文発表においては共同発表者、共著者は症例登録施設代表、及び研究立案に関わった者を主体とする。

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があるが、その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関および国立病院機構に帰属する。

17. 研究資金及び利益相反

本研究は、日本呼吸器学会ベーリンガーインゲルハイム研究プログラム、日本学術振興会科学研究助成事業（基盤C 24K11332）を部分的に用いて実施する。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を公開文書に記載する。

19. 研究業務の委託

業務の委託は想定していない。

20. 研究の実施体制

1) 研究責任者

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 新井 徹

2) 研究事務局

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 広瀬 雅樹

3) 分担研究者

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 広瀬 雅樹

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 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 香川 智子

国立病院機構近畿中央呼吸器センター 呼吸器内科 蓑毛 祥次郎

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 田中 彩佳

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 関口 睦

21. 参考資料・文献リスト

1. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis. MedGenMed. 2006;8(1):15.
2. 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(3):259-64.
3. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. Thorax. 2000;55(12):1052-7.
4. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. Respir Med. 2009;103(5):766-72.
5. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(6):748-61.