

●総説

リンパ脈管筋腫症に伴う気胸の再発予防策として
胸腔鏡下全胸膜カバリング術は推奨されますか？

林田 美江^{a,b} 和田 洋典^c 北口 良晃^c 安尾 将法^c
花岡 正幸^{a,c} 瀬山 邦明^{a,d} 井上 義一^{a,e} 巽 浩一郎^{a,f}

要旨：リンパ脈管筋腫症において気胸を合併する頻度は高く、しばしば再発や難治化がみられる。米国胸部疾患学会および日本呼吸器学会公式の診療ガイドラインでは初回気胸時に胸膜癒着療法を行うことを推奨している。リンパ脈管筋腫症に伴う気胸に対する新規の治療法として胸腔鏡下全胸膜カバリング術の報告がなされており、その位置づけを重要臨床課題として提起した。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、気胸、全胸膜カバリング術、システマティックレビュー、マインズ
Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Pneumothorax, Total pleural covering (TPC),
Systematic review, Minds

概要

クリニカルクエスチョン (clinical question : CQ) : リンパ脈管筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis : LAM) に伴う気胸の再発予防策として胸腔鏡下全胸膜カバリング術 (total pleural covering : TPC) は推奨されますか？

推奨：TPCは胸膜癒着によらず気胸を予防する効果が期待されるため、LAMに伴う気胸の再発予防策として考慮してよい。長期の効果と安全性、技術的に広く行われ得るかという点は今後の検討課題である。

推奨の強さ：2.

エビデンスの強さ：C (弱)。

緒言

LAMは、平滑筋様細胞の形態を示すLAM細胞の増殖

により特徴づけられる腫瘍性疾患である¹⁾²⁾。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。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の変異によりラパマイシン標的蛋白質 (mechanistic target of rapamycin : mTOR) の恒常的な活性化が引き起こされ、LAMの病態につながる事が解明されてきた^{3)~5)}。mTOR阻害薬はLAMの呼吸機能低下を抑制し⁶⁾⁷⁾、mTOR阻害薬であるシロリムス (sirolimus) はLAMの保険適用薬として承認されている。

LAMの肺では、両側びまん性に多数の嚢胞形成がみられ、進行すると呼吸機能が低下するほか、嚢胞の破綻によって自然気胸を生じる。LAM患者の半数以上が気胸を経験し、うち7割以上に再発を認め、1人あたりの平均気胸回数は3.5~4.4回と報告されている⁸⁾⁹⁾。このような再発率の高さを受けて、米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society : ATS) および日本呼吸器学会 (Japanese Respiratory Society : JRS) 公式の診療ガイドラインでは初回気胸の際に胸膜癒着療法を行うことを推奨している¹⁰⁾。しかし胸膜癒着療法によっても再発を防止で

^a 難治性疾患政策研究事業難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

連絡先：林田 美江

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

^b 信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症・アレルギー内科

^c 同 内科学第一教室

^d 順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

^e 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

^f 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 17 Jan 2020/Accepted 13 Feb 2020)

きないことがあり、繰り返す再発や不完全な癒着により難治化をきたす場合がある。また、肺移植の適応となった際には、過去に受けた胸膜癒着療法の影響として術中の出血リスクを考慮しなければならない¹¹⁾。そのようななか、胸膜の癒着によらず気胸の再発予防を図るTPCに関する報告がみられてきている¹²⁾。そこで、LAMに伴う気胸に対するTPC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¹³⁾に従って定性的システマティックレビュー (systematic review : SR) と推奨作成を行った。

目的, 対象

LAMに伴う気胸の再発予防策としてのTPCの臨床的位置づけについて推奨を作成することを目的とした。対象は成人女性患者であり、小児および男性は対象外とした。

方 法

1. 組織編成

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班 (以下、研究班) より、下記のように統括委員1人、作成委員5人、SR担当委員3人を選定した。2019年6月に開催された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、安尾将法、花岡正幸、瀬山邦明、井上義一。

SR担当委員：和田洋典、北口良晃、林田美江。

2. CQ作成と文献検索

Minds診療ガイドライン作成マニュアル¹³⁾に従ってCQ作成と文献検索を行った。作成委員はLAMに伴う気胸の再発予防策としてのTPCを重要臨床課題として取り上げCQを作成した。重要な益のアウトカムとして気胸再発率の低下 (アウトカムの重要度: 8/9)、全死亡率の低下 (9/9)、呼吸不全の防止 (8/9)、QOLの向上 (8/9)、害のアウトカムとして副作用 (8/9) を挙げた。PubMedを用いてあらかじめ文献検索を行ったところ、LAMに伴う気胸に対するTPCに関する論文は症例集積報告1編、症例報告2編のみであった。希少疾患における新規の治療法でありエビデンスが乏しいため、LAMに伴う気胸治療に関する論文および自然気胸一般に関するガイドラインの検索と総括を行い、現時点における最善の方針を検討することとした。そのためSRチームにより以下の4通りの文献検索を行うこととした (Fig. 1)。

[1] LAMに伴う気胸に対するTPCに関する個別研究論文

[2] LAMに関する既存の診療ガイドライン (系統的な

文献検索とSRが行われているもの)

[3] LAMに伴う気胸治療に関する個別研究論文

[4] 自然気胸一般に関する既存の診療ガイドライン (系統的な文献検索とSRが行われているもの)

文献検索において症例報告を除外したが、[1] の検索においてアウトカムを副作用とした場合のみ症例報告およびLAM以外の疾患に合併した気胸に対するTPCの報告を含めた。データベースは2019年8月末までのPubMedを用いた。

3. 定性的レビュー

[1] の検索によるLAMに伴う気胸に対するTPCに関する論文から、Minds診療ガイドライン作成マニュアル¹³⁾に従ってバイアスのリスクを判定しエビデンスの評価を行った。副作用に関しては、症例報告および他疾患に合併した気胸に対するTPCの報告からも抽出した。[2] の検索によるLAMに関する既存の診療ガイドラインから、気胸治療に関する推奨を抽出した。[3] の検索によるLAMに伴う気胸治療に関する論文から重要アウトカムに関する結果を抽出した。[4] の検索による自然気胸に関する既存の診療ガイドラインから、再発予防を目的とした治療に関する推奨を抽出した。これらの結果を総合的に判断して本推奨を作成した。

4. 推奨作成

SRの結果に基づいて作成委員会が審議しCQに対する推奨を決定した。エビデンスの評価で求められた「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。

結 果

1. 文献検索結果

PubMedによる文献検索結果をFig. 1に示す。[1] の検索により、LAMに伴う気胸に対するTPCの症例集積報告1編¹²⁾を抽出し全文を参照した。抽出された重要アウトカムは気胸再発率と術後合併症であった。それ以外に症例報告1編¹⁴⁾、LAMを含む4疾患の自然気胸に対するTPCの症例報告集1編¹⁵⁾、LAM以外の疾患に伴う自然気胸に対するTPCの報告 (症例集積報告1編¹⁶⁾、症例報告3編^{17)~19)}の合計6編を副作用の検索対象とした。[2] の検索により、LAMに関する既存の診療ガイドラインのうち気胸治療に関する推奨を含む2編を抽出した^{10) 20)}。[3] の検索により、LAMに伴う気胸治療に関する報告のうち、再発率がアウトカムとして含まれた観察研究3編^{21)~23)}、生存に関するアウトカムが含まれた疫学報告2編^{24) 25)}、患者の意向に関する調査報告1編²⁶⁾を抽出した。[4] の検索により、自然気胸に関する既存の診療ガイド

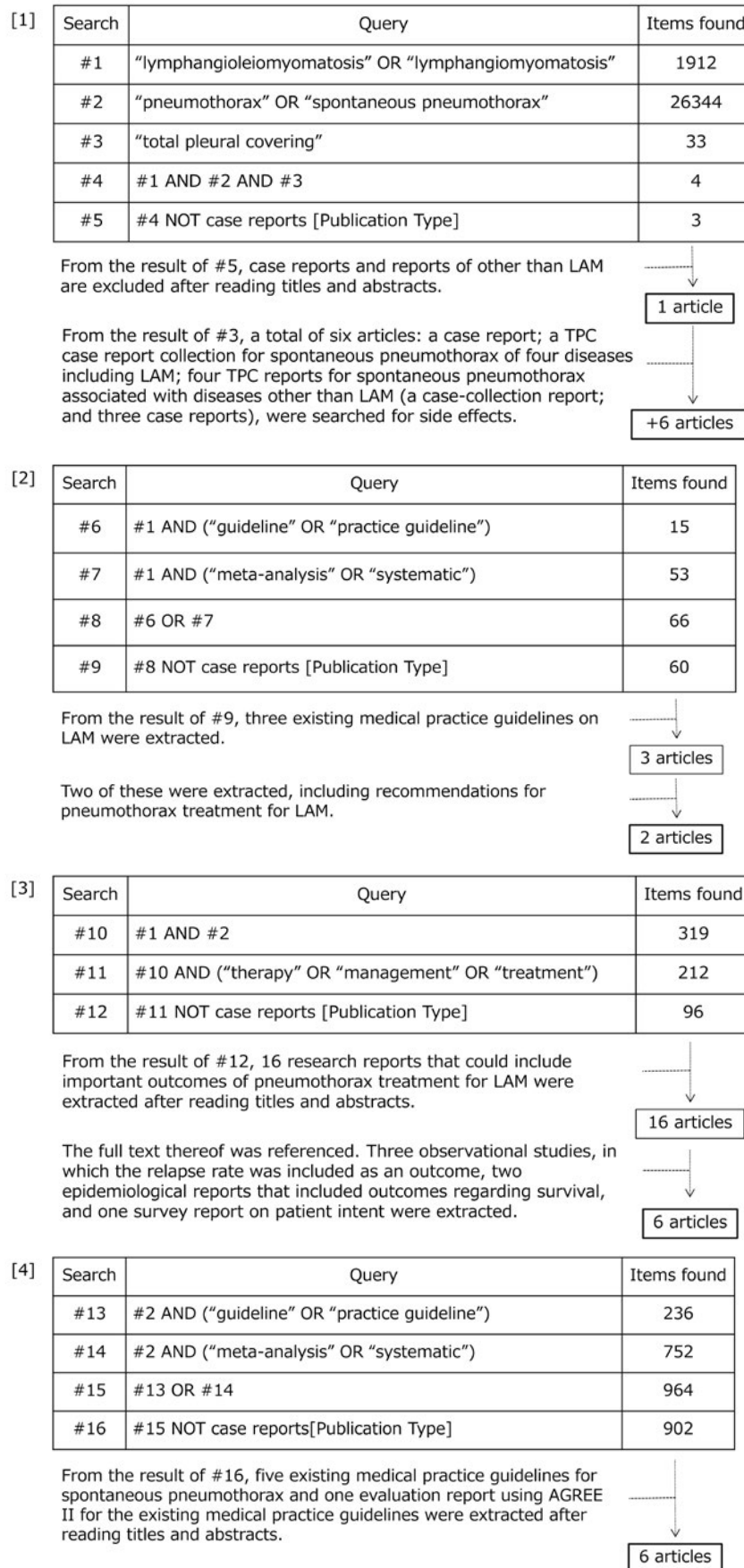


Fig. 1 The literature search results by PubMed (accessed on August 31, 2019).

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	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

ライン5編^{27)~31)} および既存の診療ガイドラインに対する AGREE II³²⁾ を用いた評価報告1編³³⁾ を抽出した。

2. LAMに伴う気胸に対する TPC

[1] の検索による LAM に伴う気胸に対する TPC の報告はわが国からの報告であり、単施設で TPC を受けた 43 症例 (54 半胸郭) の後方視的な症例集積報告であった¹²⁾。胸腔鏡下にて再生酸化セルロース (oxidized regenerated cellulose : ORC) シートとフィブリン糊により臓側胸膜全体の被覆が行われた。期間は 2003 年 1 月から 2014 年 8 月まで、胸腔鏡手術は 47 症例 (59 半胸郭) に対して行われたが、4 症例 (5 半胸郭) では過去の気胸治療により高度の胸膜癒着を生じていたため TPC は完遂されなかった。TPC の適応は LAM に伴う再発性気胸に対して胸膜癒着療法を避けるため、または従来の外科治療によるコントロールが困難と判断された場合であった。全症例が日本人女性であり LAM の病理診断を得ていた。年齢の中央値は 33 歳 (range 21~53 歳)、TSC-LAM は 8 症例 (18.6%) 含まれ、TPC 前の 1 人あたりの平均気胸回数は 3.8 ± 2.6 回であった。すべての治療は開胸術への移行なく胸腔鏡下で行われた。TPC 後の経過観察期間の中央値は 58.5 ヶ月 (range 14.0~149.7 ヶ月) であり、11 症例 (25.6%) の 14 半胸郭 (25.9%) にのべ 27 回の気胸の再発がみられた。Kaplan-Meier 法を用いた再発なしの予測率 (半胸郭あたり) は 2.5 年後 80.8%, 5 年後 71.7%, 7.5 年後 71.7%, 9 年後 61.4% であった。ほとんどの再発は軽度であり経過観察により改善がみられたが、1 症例に対して再手術を要したとされる。術後合併症は Clavien-Dindo 分類 Grade IIIa が 13 件 (24.1%) であった。Grade IIIa とされた内容は、遷延性または遅発性のエアリークが主なもので (chest tube 挿入 4 件、局所麻酔下でのルーピング 1 件、胸腔造影下フィブリン糊注入 6 件)、胸水に対する chest tube 挿入 1 件、手術創感染 1 件であった。

SR 担当委員により気胸再発率をアウトカムとしたバイアスのリスクを判定しエビデンスの評価を行った。単施設の報告であり患者背景に偏りがあり得ること (選択バイアス)、TPC が完遂されなかった症例は除外されてい

ること (症例減少バイアス)、新たな技術を用いた手術であり術者による効果の違いは不明であることなどを考慮し、バイアスリスクは中程度と判定した。一方、過去の気胸治療により生じた胸膜癒着のため ORC シートによる十分な被覆に到達できなかった症例では効果が減弱したと予想されたことから (効果減弱交絡)、観察研究における上昇要因を +1 と判定した。以上を総合して、エビデンスの強さは C (弱) と判定した。

LAM に伴う気胸に対する TPC の症例報告および他疾患の自然気胸に対する TPC の報告 6 編^{14)~19)} を追加して副作用の確認を行った。これらもすべてわが国からの報告であった。Birt-Hogg-Dubé 症候群に対する TPC 52 件 (男性 28 件、女性 24 件) を含む症例集積報告¹⁶⁾ は、LAM に対する TPC の報告¹²⁾ と同じ施設からのものであり、Clavien-Dindo 分類 Grade IIIa の術後合併症を 2 件 (3.8%) に認めた。2 件とも遅発性のエアリークに対する chest tube 再挿入であった。TPC の平均術後入院期間は 9.5 ± 4.8 日であった。その他の報告は LAM, Birt-Hogg-Dubé 症候群, エーラス・ダンロス症候群, α_1 -アンチトリプシン欠乏症, 肺好酸球性肉芽腫症, 閉塞性細気管支炎に合併した再発性または難治性の気胸に対する TPC の症例報告であったが、4 報告においては他の外科治療が併用されていたため除外した^{14) 15) 17) 18)}。TPC の症例集積報告 2 編^{12) 16)} と症例報告 1 編¹⁹⁾ の合計 3 編から集計を行ったところ、のべ 107 件 (女性 79 件、男性 28 件) の TPC が含まれ、15 件 (14.0%) に Grade IIIa の術後合併症を認めた。

3. LAM に伴う気胸治療

[2] の検索による LAM の診療ガイドライン 2 編のうち、ATS/JRS 公式のガイドライン (2017 年) では、LAM において初回気胸時の胸膜癒着療法が推奨されている (推奨の強さ: 条件付き, 効果推定値の確信: 非常に弱)¹⁰⁾。背景として LAM 患者の気胸再発率の高さを挙げ、気胸治療後の再発率を比較した 2 編の観察研究^{22) 23)} の引用により初回気胸時の胸膜癒着療法は再発のリスクをおおよそ 30~45% 減らすとしている。早期の胸膜癒着療法は再発のリスク、負担、コストを減らし、治療の侵襲性や将来的に肺移植の候補となった際の影響を考慮しても、益が害を上回るとしている。また、最終的な決定や内科的または外科的といった手技の選択については患者への情報提供と話し合いに基づくとしている。一方の欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society : ERS) によるガイドライン (2010 年) においても、初回気胸時に胸膜癒着療法が行われ得るとしている²⁰⁾。ここにおいても、ATS/JRS ガイドラインと同様の 2 編の観察研究^{22) 23)} を引用している。

[3] の検索により、LAM における気胸治療後の再発率がアウトカムとして含まれる研究報告は上記ガイドライン

で引用された2編の観察研究を含め合計3編認めた^{21)~23)}。そのうち上記ガイドラインより最近の報告として、ヨーロッパ6ヶ国の患者会を通じたアンケート調査の報告がみられた²¹⁾。145人の女性LAM患者(平均年齢47歳)中、83人(57%)に気胸歴があり、平均観察期間は11.4年であった。Kaplan-Meier法を用いた初回気胸時における保存的治療後の再発なしの予測率(半胸郭あたり)は1年後55%、5年後46%、10年後39%、胸膜癒着療法後では1年後82%、5年後68%、10年後59%であり有意差を認めた。なお、内科的および外科的胸膜癒着療法の間では有意差を認めなかったとされるが、治療適応等の検討はされていない。別の報告は米国を中心とした患者組織(LAM Foundation)の登録患者へのアンケート調査であった²²⁾。気胸歴を持つ女性LAM患者193人(平均年齢45歳)において1人あたり平均気胸回数は3.5回であり、初回気胸における保存的治療(経過観察、胸腔穿刺、胸腔ドレナージ)後の同側への再発率は66%、化学的胸膜癒着療法後は27%、外科治療(胸膜擦過術、ブラ切除術、胸膜切除術)後は32%と化学的胸膜癒着療法または外科治療後の再発率が有意に低い結果であった。別の報告は英国胸部学会(British Thoracic Society : BTS)に登録された呼吸器科医を通しての国内調査であった²³⁾。女性LAM患者50人中30人(60%)にのべ83回の気胸歴を認め、初回気胸における保存的治療(経過観察、胸腔穿刺、胸腔ドレナージ)後の同側への再発率は67%、化学的胸膜癒着療法または外科治療(胸膜擦過術、胸膜擦過術、ブラ切除術と化学的胸膜癒着療法の併用)後は18%であり、保存的治療後の気胸再発率が高かったとしている。これら3編の報告をまとめると、LAMの初回気胸における保存的治療後の再発率はおおむね61~67%、胸膜癒着療法または外科治療後はおおむね18~41%であった。

同じく[3]の検索により、生存に関するアウトカムを含む疫学報告を2編認めた²⁴⁾²⁵⁾。1編はLAM Foundationに登録された米国内のLAM患者へのアンケート調査と米国National Death Indexシステムを用いた予後調査からの報告であり、女性LAM患者401人(平均年齢40±10歳)においてLAMの症状発現または診断からの観察期間の中央値は10年(四分位範囲6~16)、50人の死亡患者が含まれた²⁴⁾。全体の57%に気胸歴を認め、気胸回数または胸膜癒着療法の有無による予後の差は認めなかったが、死亡原因が明らかでないうちの3%が気胸であった。もう1編の報告はわが国からの国内入院患者の診断群分類(diagnosis procedure combination : DPC)データを用いた疫学報告であった²⁵⁾。2年9ヶ月の観察期間において280人のLAM患者の入院歴があり、最も多い入院時併存症は気胸であった。気胸は肺移植に関わらない入院のうち30%を占め、入院期間の中央値は15日(四分位範囲8

~26)であった。入院中の死亡患者13人中、主病名が気胸であったものは3人(23%)であった。

同じく[3]の検索により、患者の意向に関する調査報告1編を認めた²⁶⁾。LAM Foundationに登録された米国およびカナダ在住のLAM患者へのアンケート調査であった。アンケートの回収率は52%であり、うち69%にあたる216人に気胸歴を認め、うち181人(84%)が1回以上の胸膜癒着療法を受けていた。ほとんどの回答者は胸膜癒着療法が気胸再発を予防することに同意した一方で、初回気胸時の胸膜癒着療法を適切としたものは25%、2回目の気胸における胸膜癒着療法を適切としたものは60%であった。また、chest tube留置に伴う疼痛と不十分な疼痛コントロールに関する多くのコメントがみられ、3分の1の回答者が担当医は気胸の治療に関する患者の希望を考慮しなかったと回答していた。

4. 自然気胸の再発予防策

[4]の検索により、自然気胸に関する既存の診療ガイドラインを5編^{27)~31)}、診療ガイドラインに対するAGREE II³²⁾を用いた評価報告を1編³³⁾認めた。AGREE IIは診療ガイドラインの作成方法や提示形式の妥当性を評価するツールの一つである¹³⁾。原発性自然気胸の診療ガイドラインを対象としたAGREE IIを用いた評価の結果、BTSによる自然気胸の診療ガイドライン(2010年)³⁰⁾およびERSによる原発性自然気胸の診療ガイドライン(2015年)²⁸⁾の2編が推奨された。BTSによる診療ガイドラインでは、続発性自然気胸に対して開胸による胸膜切除術は最も再発率の低い(約1%)方法であり、胸腔鏡下の胸膜切除術や胸膜擦過術は低侵襲だが再発率はより高い(約5%)としている³⁰⁾。化学的胸膜癒着療法は再発を制御し得るが手術適応外の際に行われるべきとしている。一方で、ERSによるガイドラインは原発性自然気胸のみを扱っており続発性自然気胸は対象外であるが、再発性気胸に対して胸膜癒着療法などの最終的治療を考慮することは一般的な合意であるとしている²⁸⁾。これらのガイドラインより最近に報告されたものとして、ドイツ胸部外科学会を中心として作成された自然気胸の診療ガイドライン(2018年)²⁷⁾があり、BTSによるガイドライン³⁰⁾をもととして文献検索を追加している。続発性自然気胸においては、再発予防のための外科治療は基礎疾患、併存症、患者の希望を考慮して個別に検討することを推奨している。米国胸部医学会(American College of Chest Physicians : ACCP)による自然気胸の診療ガイドライン(2001年)はDelphi法を用いており、続発性自然気胸の再発予防に好ましい処置として外科治療(壁側胸膜切除術、タルクを用いた化学的胸膜癒着療法、壁側胸膜擦過術)を挙げ、81%のパネリストが初回気胸時に、19%のパネリストが再発時に行うことを推奨している³¹⁾。わ

が国においては2014年に日本呼吸器外科学会より気胸に対する胸腔鏡手術に関して推奨が報告されている²⁹⁾。気胸に対する胸腔鏡手術は開胸術に比して低侵襲であり推奨されるが、再発率は開胸術に比して高い(4.1~11.5%)としている。

5. CQと推奨

CQ: リンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis: LAM)に伴う気胸の再発予防策として胸腔鏡下全胸膜カバリング術(total pleural covering: TPC)は推奨されますか?

推奨: TPCは胸膜癒着によらず気胸を予防する効果が期待されるため、LAMに伴う気胸の再発予防策として考慮してよい。長期の効果と安全性、技術的に広く行われ得るかという点は今後の検討課題である。

推奨の強さ: 2.

エビデンスの強さ: C (弱)。

考 察

LAMでは両側の肺にびまん性多発性に嚢胞を形成するため、気胸の再発予防として局所的な治療は無効であり、内科的または外科的胸膜癒着療法が行われてきた。しかし十分な癒着が得られずに再発や難治化をきたすことがあり、一方において肺移植の適応となった際には癒着剥離に困難が伴うことから大量出血のリスクが増加することが報告されている¹¹⁾³⁴⁾。そのようななか、癒着によらず臓側胸膜を肥厚させることにより再発予防を図る胸腔鏡手術が考案され報告されてきた。使用されるORCシートは各種手術時に補助的に用いられる生体吸収性製剤であり、癒着をおおむね生じずに胸膜肥厚をもたらすことが報告されている³⁵⁾。

本推奨作成に先だって、重要な益のアウトカムとして気胸再発率の低下、全死亡率の低下、呼吸不全の防止、QOLの向上、害のアウトカムとして副作用を挙げた。このうち、LAMに伴う気胸に対するTPCのアウトカムとして文献から直接抽出できたものは気胸再発率と術後合併症のみであり、エビデンスの強さはC(弱)であった。LAMに伴う気胸全般のアウトカムとして間接的に参照できたものは生存とQOL(治療に対する患者の意向)に関わる疫学調査結果であり、気胸または気胸治療による呼吸不全への影響は不明であった。

まず気胸再発率に関して、TPC後における再発なしの予測率(半胸郭あたり)は2.5年後80.8%、5年後71.7%、7.5年後71.7%、9年後61.4%であり¹²⁾、ヨーロッパからの調査報告では初回気胸における内科的または外科的胸膜癒着療法後の再発なしの予測率(半胸郭あたり)は1年後82%、5年後68%、10年後59%²¹⁾と、両者は類似した結果であった。TPCは胸膜癒着療法に並ぶ再発予防効果

が期待されることが考えられる。また、LAMに伴う気胸に対するTPCの論文で、ORCシートを10枚以上使用した症例では10枚未満の症例に比して気胸の再発が有意に少なく、臓側胸膜が十分に被覆できることが再発率を低下させるとしており¹²⁾、過去に胸膜癒着療法を受けていない患者において効果的であることが考えられる。術後合併症に関しては、Clavien-Dindo分類Grade IIIaの合併症(主に遷延性または遅発性のエアリーク)が24.1%にみられた¹²⁾。なお、Clavien-Dindo分類Grade IIIaは外科的治療を要するが全身麻酔を要さない合併症である³⁶⁾。TPCの報告全体に比して高い合併症割合であり、LAMでは処置の追加や入院期間の延長があり得ることが考えられる。LAMに伴う気胸に対するTPCの術後観察期間の中央値は58.5ヶ月(約4.9年)であり¹²⁾、さらに長期での有効性と安全性に関しては今後の検証が必要である。胸膜癒着に伴う拘束性換気障害や肺移植術中の出血リスクの増大が回避されると想定される点についても実際の確認が必要である。また、TPCの手技の標準化や施設間において同等の効果が得られるかの検証は今後の大きな課題と考えられるが、希少疾患としての困難が伴う。海外からのTPCの報告はみられていないが、ATS/JRSガイドラインにおいて胸膜癒着療法に代わる治療法の一つとしてTPCに関する研究も必要な点が述べられている¹⁰⁾。多施設あるいは国際的な協力による研究が必要であろう。

LAMに伴う気胸全般のアウトカムとして、1編の疫学報告において気胸回数または胸膜癒着療法の有無による予後の差を認めなかったとされる²⁴⁾が、気胸はLAM患者のなかでも若い年代に多く²²⁾、肺病変が軽度な場合でも発症するため³⁷⁾単純な比較はできない。2編の疫学報告において死亡原因に気胸が含まれることから²⁴⁾²⁵⁾、気胸の再発予防は予後の改善につながり得る。反対側の再発も少なくないことや同時両側気胸もあり得ることを考えた場合¹²⁾²²⁾、再発予防はやはり望ましいと考えられる。しかし一方で、気胸の再発頻度や肺病変の進行度には個人差があり、予防的治療を行うタイミングに関しては判断の幅が生じる。続発性自然気胸を扱ったガイドラインでは再発予防として外科治療が最も推奨されている³⁰⁾が、最近のガイドラインにおいては基礎疾患や肺病変の進行度によって再発率や重篤さが異なることを挙げ、個別に検討することを推奨している²⁷⁾。LAMにおいては全般に気胸再発率が高いなか、約半数の患者は1ないし2回、約2割は6回以上といった集計がみられるように²²⁾個人差が大きい。保存的治療によってスムーズな改善が得られる場合は予防的治療に時間的猶予を置くことも選択肢となり得る。患者の意向に関する調査報告において、多くの患者は2回目の気胸での胸膜癒着療法を支持していた²⁶⁾。再発予防策としてのTPCを考慮する際、気胸再発のリス

ク、TPCにより期待される効果、治療に伴う負担やリスクをよく説明し、患者の意向を尊重して検討することが重要である。なお、自然気胸に対する胸腔鏡手術は保険診療の対象であるが、ORCシートおよびフィブリン糊は保険適用を超えた使用範囲となる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：花岡 正幸；講演料 (日本ベーリンガーインゲルハイム)、研究費・助成金 (日本ベーリンガーインゲルハイム)、奨学 (奨励) 寄付 (大鵬薬品工業、ファイザー、アステラス製薬、バイエル薬品)、安尾将法；講演料 (アストラゼネカ)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) McCormack FX, et al. Lymphangiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1210-2.
- 2) Harari S, et al. Lymphangiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011; 20: 34-44.
- 3) Krymskaya VP, et al. Lymphangiomyomatosis: a monogenic model of malignancy. *Annu Rev Med* 2017; 68: 69-83.
- 4) Zoncu R, et al. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 21-35.
- 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) 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.
- 9) Cooley J, et al. Spontaneous pneumothorax in diffuse cystic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23: 323-33.
- 10) Gupta N, et al. Lymphangiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. *An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1337-48.
- 11) Weill D, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1-15.
- 12) Kurihara M, et al. A total pleural covering for lymphangiomyomatosis prevents pneumothorax recurrence. *PLoS One* 2016; 11: e0163637.
- 13) 小島原典子, 他. *Minds 診療ガイドライン作成マニュアル* 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2017. <https://minds.jcqh.or.jp/> (accessed on February 25, 2020)
- 14) Noda M, et al. An experience with the modified total pleural covering technique in a patient with bilateral intractable pneumothorax secondary to lymphangiomyomatosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16: 439-41.
- 15) Noda M, et al. A total pleural covering technique in patients with intractable bilateral secondary spontaneous pneumothorax: report of five cases. *Surg Today* 2011; 41: 1414-7.
- 16) Mizobuchi T, et al. A total pleural covering of absorbable cellulose mesh prevents pneumothorax recurrence in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 78.
- 17) Takegahara K, et al. A case of recurrent pneumothorax associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome treated with bilateral simultaneous surgery and total pleural covering. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 309-12.
- 18) Kadota Y, et al. Total pleural covering technique for intractable pneumothorax in patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 425-8.
- 19) Kusu T, et al. Null allele alpha-1 antitrypsin deficiency: case report of the total pleural covering technique for disease-associated pneumothorax. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 452-5.
- 20) Johnson SR, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
- 21) Gonano C, et al. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 222.
- 22) Almoosa KF, et al. Management of pneumothorax

- in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274-81.
- 23) Johnson SR, et al. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-7.
 - 24) Oprescu N, et al. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191: 35-42.
 - 25) Hasegawa W, et al. Clinical features of 280 hospitalized patients with lymphangioleiomyomatosis in Japan. *Respirology* 2015; 20: 160-5.
 - 26) Young LR, et al. Patient perspectives on management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2006; 129: 1267-73.
 - 27) Schnell J, et al. Management of spontaneous pneumothorax and post-interventional pneumothorax: German S3 Guideline. *Respiration* 2019; 97: 370-402.
 - 28) Tschopp JM, et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2015; 46: 321-35.
 - 29) Goto T, et al. Video-assisted thoracic surgery for pneumothorax: republication of a systematic review and a proposal by the guideline committee of the Japanese association for chest surgery 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 8-13.
 - 30) MacDuff A, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 2): ii18-31.
 - 31) Baumann MH, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001; 119: 590-602.
 - 32) AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [electronic version] 2009. <https://www.agreetrust.org/> (accessed on February 25, 2020)
 - 33) Bertolaccini L, et al. A project to assess the quality of the published guidelines for managing primary spontaneous pneumothorax from the Italian Society of Thoracic Surgeons. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 920-5.
 - 34) Benden C, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1-7.
 - 35) Ebana H, et al. Oxidized regenerated cellulose induces pleural thickening in patients with pneumothorax: possible involvement of the mesothelial-mesenchymal transition. *Surg Today* 2018; 48: 462-72.
 - 36) Dindo D, et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
 - 37) Hayashida M, et al. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523-30.

Abstract

Should thoracoscopic total pleural covering be recommended to prevent the recurrence of pneumothorax associated with lymphangioleiomyomatosis?

Mie Hayashida^{a,b}, Yosuke Wada^c, Yoshiaki Kitaguchi^c, Masanori Yasuo^c,
Masayuki Hanaoka^{a,c}, Kuniaki Seyama^{a,d}, Yoshikazu Inoue^{a,e} and Koichiro Tatsumi^{a,f}

^aThe Intractable Respiratory Diseases and Pulmonary Hypertension
Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare

^bDepartment of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine,
Infectious Diseases and Allergy, Shinshu University Hospital

^cFirst Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

^dDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

^eClinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

^fDepartment of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is frequently associated with pneumothorax, often recurrent and intractable. The Official Clinical Practice Guidelines from the American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society recommend performing pleurodesis when the first episode of pneumothorax occurs. Thoracoscopic total pleural covering has been reported as a new treatment for pneumothorax associated with LAM and it is therefore of clinical importance to establish the positioning of this treatment. Qualitative systematic reviews and recommendations have been created according to the Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development.