

わが国におけるリンパ脈管筋腫症の現状

久保 惠 嗣

IRYO Vol. 60 No. 9 (545-549) 2006

要 旨

リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) は、妊娠可能な女性に発症するまれな疾患で、その本態は平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ管などで増殖する疾患である。わが国での LAM の実態を平成15年-16年に行われた全国疫学調査でみてみると、173例が集計され、1例を除きすべて女性で、有病率は人口100万人あたり1.2-2.3人の発生頻度で、きわめてまれな疾患と推定された。発症年齢は若く、55%の症例でホルモン療法を受けていた。初発症状は労作時息切れ・呼吸困難、気胸などであった。気胸の合併率は73%と高く、一例あたりの平均発症回数は2.1回であった。治療を受けても不変・悪化が69%あり、40%が在宅治療を余儀なくされ、9例が肺移植を受けていた。有効な治療法のないことを示唆している。初発症状が労作時息切れの群が気胸の群より予後不良であった。

キーワード LAM (リンパ脈管筋腫症), LAM 細胞, 結節性硬化症 (TSC) 遺伝子, 癌抑制遺伝子症候群, 疫学調査

はじめに

リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) は、妊娠可能な女性に発症するまれな疾患である。本症は、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ管などで増殖する疾患である。肺が好発臓器である (肺 LAM) が、縦隔、後腹膜、骨盤腔のリンパ節にも病変があり、腎血管筋脂肪腫を合併する場合もある。また、結節性硬化症 tuberous sclerosis (TSC) との合併もある。

肺では多発性の嚢胞を発生させる。気胸を反復することが多く、女性では気胸の重要な基礎疾患の1つである¹⁾。肺病変が進行すると拡散障害と閉塞性換気障害が出現するが、進行の速さは症例ごとに多様であり、比較的急速に進行して呼吸不全に至る症

例もあれば、年余にわたり呼吸機能が保たれる症例もある。現時点では有効な治療法はなく、進行例では肺移植の適応となっている²⁾。

LAM が平成15年度から厚生労働省厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業の特定疾患対策研究事業の対象疾患となったのを契機に、厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」班が LAM に関する全国的な疫学的調査研究を行った²⁾³⁾。本報告を基にわが国における LAM 診療の現状を概説したい。

LAM の全国疫学調査²⁾³⁾

200床以上を有する全国1,882病院を対象にアンケート調査を実施し173例が集計された。そのうち145

信州大学医学部 内科学第一講座

別刷請求先：久保惠嗣 信州大学医学部 内科学第一講座 〒390-8621 松本市旭3丁目1番1号

(平成18年2月28日受付, 平成18年4月21日受理)

The Present Clinical Features of Lymphangiomyomatosis in Japan Keishi Kubo

例 (84%) が sporadic LAM, 28例 (16%) が TSC に合併した LAM であった。173例中, 男性 1例 (結節性硬化症合併例) を除き, すべて女性であった。わが国の人口に換算すると, LAM の有病率は100万人に1.2-2.3人と推定された。

診断根拠は, 144例 (83%) が肺病理組織像, 6例が臨床像と腹部腫瘍生検, 23例 (13%) が臨床診断のみであった。肺標本の取得方法は, 胸腔鏡下肺生検, 開胸肺生検, 経気管支肺生検および剖検が, 各々, 86例 (50%), 31例 (18%), 24例 (14%) および10例 (6%) であった。

平均初発年齢は32歳, 平均診断年齢は34歳, 発症から診断までの期間は平均2.4年であった。年次別の診断数では, 1991年頃から年々増加している (図1)。本症に対する認識の高まりと CT 装置の普及によるものであろう。

初発症状では, 気胸43%, 労作時息切れ・呼吸困難36%のほか, 胸部異常陰影11%, その他の呼吸器症状4%, 腹部症状6%などであった。

治療については, 96例 (55%) がホルモン療法を受けていた。その内訳は, プロゲステロン投与が61例 (35%), 性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gn-RH) 作動薬投与が47例 (27%), タモキシフェン投与が14例 (8%), 外科的卵巣摘出術が15例 (9%) であった。

気胸の発症は126例 (73%), 1例あたりの平均発症回数は2.1回 (1-20回) であった。気胸に対する治療の内訳は, 胸膜癒着は延べ69例 (40%), 手術または胸腔鏡手術は72例 (42%) であった。

治療群のうち, 約70%が不変あるいは悪化をみており, 軽快したと判断された症例は15%であった。軽快群のうち, ホルモン療法による進行の抑制は7

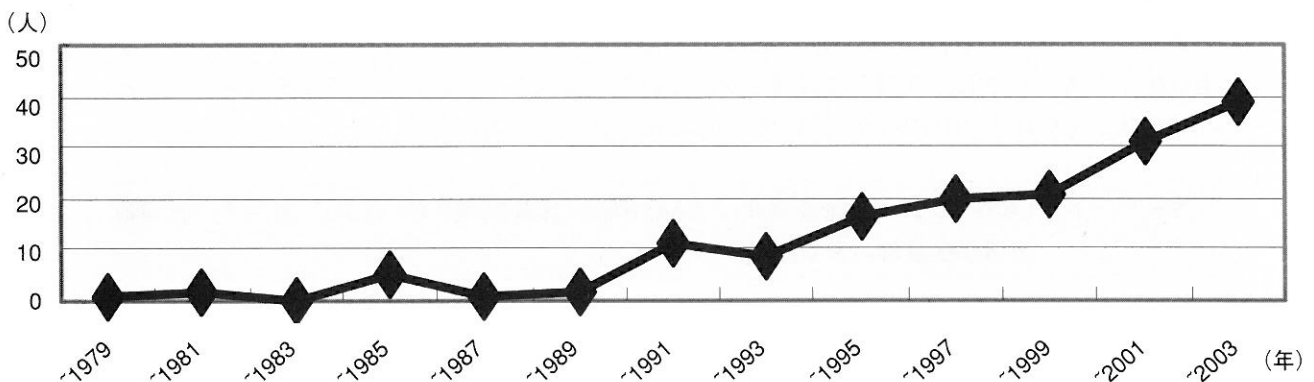


図1 全国疫学調査による LAM の年次別診断数

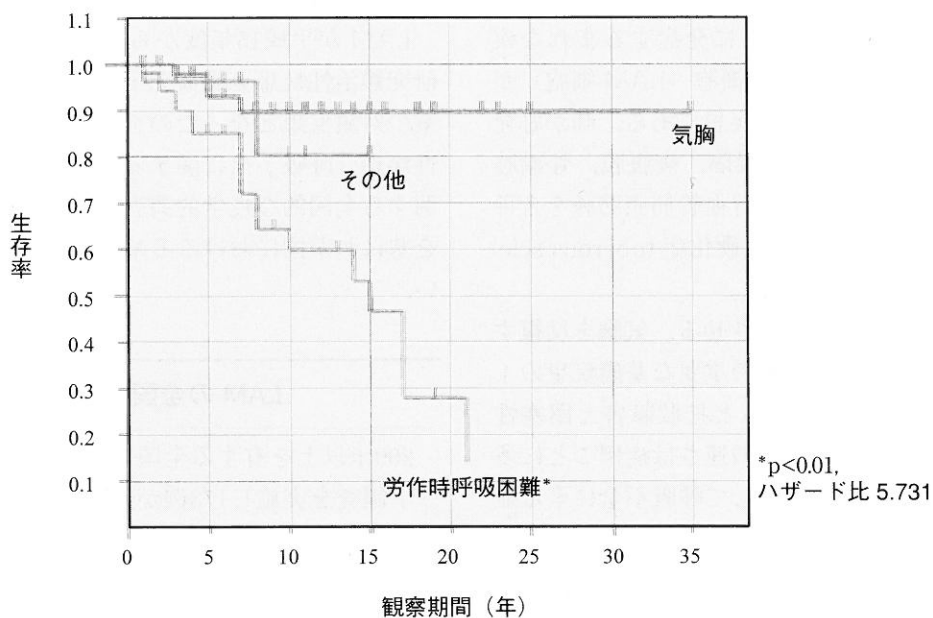


図2 全国疫学調査による LAM 発症時の病状による生存率の違い

例のみであった。観察期間が短い、未受診などで効果が不明なものが16%あった。

在宅治療は酸素療法が64例 (37%)、人工呼吸療法が2例であった。肺移植準備中が9例、脳死肺移植登録済みが11例、調査時点での肺移植後が9例であった。

予測生存率は、5年後が91%、10年後が76%、15年後が68%となった。これをLAM発症時の病状別にみる(図2)と、労作時息切れ・呼吸困難で発症した群は、気胸で発症した群に比べて明らかに($p < 0.01$)低かった。労作時息切れ・呼吸困難発症群では、初回のFEV₁、FEV₁/FVC、肺拡散能が低く、その後の低下率も有意に大きかった。Kitaichiら⁴⁾は、わが国、韓国、台湾での46症例についての、5、10、15年生存率がおおよそ70、40、40%と報告し、予後因子として、FEV₁/FVC、%TLC、病的に嚢胞性病変が主体のものをあげている。

LAMの病因

TSCの肺病変としてLAMを合併する症例(TSC-LAM)と、TSCの臨床的特徴を認めずLAM単独の症例(sporadic LAM)のいずれも癌抑制遺伝子として機能するTSC遺伝子の変異がLAM細胞に検出され、Knudsonの2-hit説が当てはまる癌抑制遺伝子症候群の1つである^{5)~7)}と考えられている。TSC遺伝子異常により形質転換したLAM細胞は、病理形態学的には癌といえるほどの悪性度は示さないが遊走・転移して、リンパ節や肺にびまん

性、不連続性の病変を形成する⁸⁾と考えられている。

LAMの症状・病態生理・診断

大部分の症例は閉経前の女性に発症する。閉経後に他疾患の検索中に胸部CTなどで偶然診断される症例も存在する。

肺LAMでの主な初発症状についてはすでに述べたように、気胸と労作時の息切れ・呼吸困難であるが、咳嗽、血痰などもみられ、また、乳糜胸・腹水を契機に診断される場合もある。血痰はLAM細胞の増殖による肺細静脈破綻によると思われる。乳糜胸・腹水の成因は、LAM細胞の増殖によるリンパ管の閉塞、うっ滞、破綻による。

身体所見では、本症に特徴的なものはないが、TSCを合併している場合には、顔面の血管線維腫、爪囲線維腫、白斑などの皮膚病変を認めることもある。

肺LAMの最も特徴的な病態は、嚢胞の形成と気胸の合併である。嚢胞形成の成因は、LAM細胞の増殖が細気管支を閉塞することによるair trappingやLAM細胞からのmatrix metalloproteinase 2産生、等の機序によるとされている。胸膜直下に生じた嚢胞の破綻により気胸がおこる。

胸部画像所見(図3, A, B)で、胸部X線写真(CXR)の所見としては、正常所見のこともあるが、網状陰影、過膨張、気胸、胸水、等々の所見が病期に応じて認められる。嚢胞の証明には、胸部CT、とくに胸部高分解能CT(HRCT)が必須である。CXRは嚢胞の検出には感度が低い。

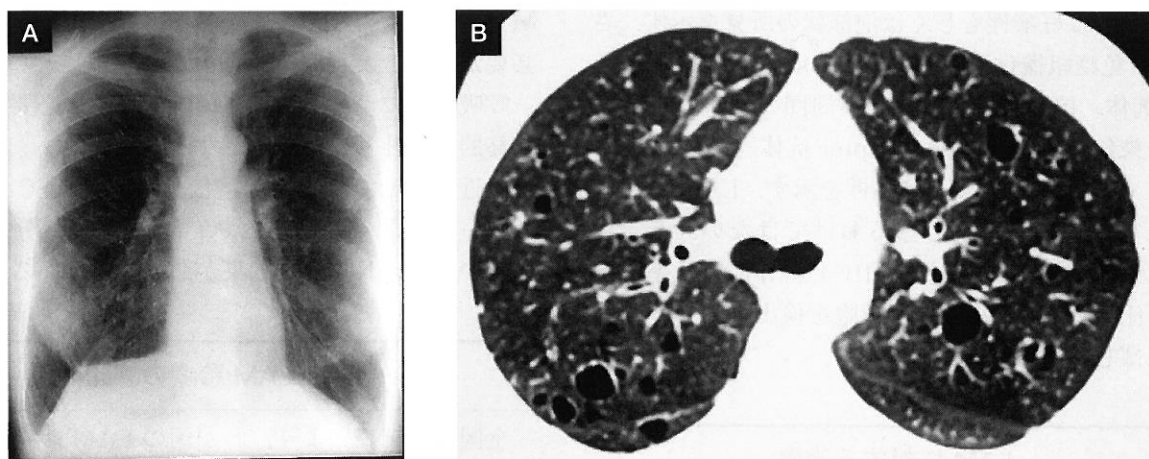
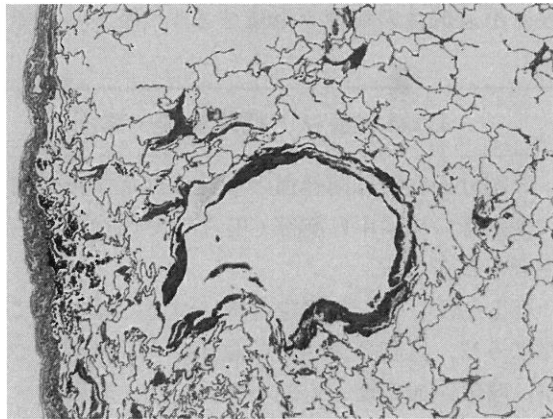
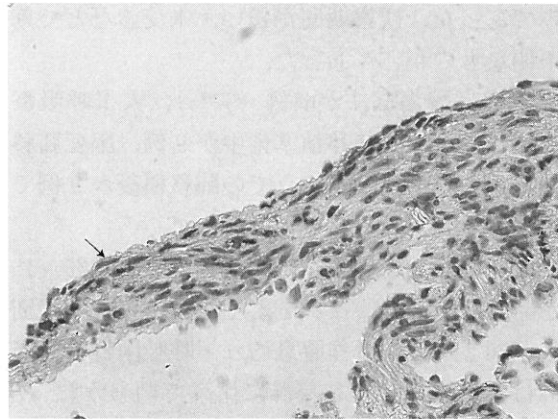


図3 LAM症例の胸部画像所見

初期例の胸部エックス線写真(CXR)とHRCT所見を示す。CXRはほぼ正常だが、HRCTでは、散在性に、薄壁の嚢胞性陰影がみられる。



HE染色



HMB-45免疫染色

図4 LAM症例の胸部組織所見 (VATS下生検)

薄壁の嚢胞の所見である。嚢胞壁にHMB-45免疫細胞陽性(矢印)の平滑筋細胞(LAM細胞)が増殖している。

HRCTによるLAMにともなう嚢胞の特徴は、境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm-1cm大が多い)が、両側性、上-下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある。

確定診断のためには組織学的にLAM細胞を証明することが必要である。LAMは、肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など)に病変を形成し、リンパ管新生をともなう。

LAM細胞の所見(図4)は、HE染色では、①細胞は紡錘形-類上皮様形態を呈し、②核は類円形-紡錘形で、核小体は0-1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。さらに、免疫組織化学的には、抗 α -smooth muscle actin抗体、抗HMB-45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)、抗estrogen receptor抗体、抗progesterone receptor抗体などに陽性を示す。LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。とくにLAM細胞に特異的な抗HMB-45抗体の陽性率は低く、HMB-45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある。

LAM に対する治療

本症の進行のはやさには個人差があり、個々の症例に応じた治療方針の決定が必要である。無治療で

も呼吸機能や画像所見の著しい悪化を認めない症例もある。

本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、経時的に呼吸機能が悪化する症例では、プロゲステロン製剤、Gn-RH作動薬(LH-RH誘導体)(リュープリン®)の投与、タモキシフェン(ノルバデックス®、タスオミン®)、卵巣摘出術、等によるホルモン療法が行われる。しかし、ホルモン療法の効果に関して一定の見解がないのが現状である。

閉塞性換気障害に対しては、約1/4の症例に β 2刺激薬に対する反応性がみられたとする報告もあり、症例に応じてテオフィリン薬、 β 2刺激薬、抗コリン薬などの気管支拡張薬の投与を行う。

本症に合併する気胸は再発することが多く、気胸を繰り返す症例には外科的治療を行い胸膜癒着術や臓側胸膜被覆術などの積極的な再発防止策を講じる必要がある。

呼吸不全に至った症例では酸素療法が必要となり、最終的には肺移植が適応となる。

最近、欧米では癌抑制遺伝子であるTSC遺伝子をターゲットにしたラパマイシン²⁾による分子標的治療が開始され、その効果が期待されている。

今後のLAM診療の課題

全国疫学調査により、わが国のLAM診療の現状がほぼ明らかになった。症例数が人口100万人に2名程度とまれな疾患であるが、薬物療法で有効とされていたホルモン療法の効果はそれほど期待できず、

最終的に肺移植に移行せざるを得ないのが現状である。

今後、初発症状や呼吸機能検査所見などから予想される予後因子の検討、ホルモン療法や気胸治療と予後との関係、急激に進行する症例と比較的安定した症例の病像およびそれを予測する因子の検討、病態に基づく治療法の検討などが必要であろう。

何よりも、より有効な治療法の開発が待たれる。

[文献]

- 1) 佐藤輝彦, 瀬山邦彦, 児玉裕三ほか: 肺リンパ管筋腫症 pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) に合併する自然気胸の臨床的意義. 日呼吸会誌 39: 656-663, 2001
- 2) 久保恵嗣, 井上義一: 本邦における LAM の治療, 予後の現状と問題点. 日胸臨 65: 150-155, 2006
- 3) 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣ほか: わが国における LAM の疫学. 日胸臨 65: 113-119, 2006
- 4) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H et al: Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 151: 527-533, 1995
- 5) 瀬山邦明, 佐藤輝彦: 肺リンパ管筋腫症と TSC 遺伝子異常. 呼吸器科 1: 67-78, 2002
- 6) Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FK et al: Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC 2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. Am J Hum Genet 62: 810-815, 1998
- 7) Sato T, Seyama K, Fuji H et al: Mutation analysis of the TSC 1 and TSC 2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Hum Genet 47: 20-28, 2002
- 8) Karbowiczek M, Astrinidis A, Balsara BR et al: Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analysis reveal a metastatic mechanism. Am J Respir Crit Care Med 167: 976-982, 2003