

Diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis の 1 例

五味 英一¹⁾ 川嶋 彰¹⁾ 太田 輝夫¹⁾
広瀬 芳樹¹⁾ 久保 恵嗣¹⁾ 和田 茂比古¹⁾
小林 俊夫¹⁾ 望月 一郎²⁾ 半田 健次郎¹⁾
草間 昌三¹⁾

1) 信州大学医学部第 1 内科学教室

2) 信州大学医療技術短期大学部

A Case Report of Diffuse Pulmonary Hamartoangiomyomatosis

Eiichi GOMI¹⁾, Akira KAWASHIMA¹⁾, Teruo OOTA¹⁾, Yoshiki HIROSE¹⁾
Keishi KUBO¹⁾, Shigehiko WADA¹⁾, Toshio KOBAYASHI¹⁾
Ichiro MOCHIZUKI²⁾, Kenjiro HANDA¹⁾ and Shozo Kusama¹⁾

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *Shinshu University, School of Allied Medical Science*

A 37 year-old woman was admitted to our hospital on January 5, 1984, because of increasing exertional dyspnea for several years and recurrent bilateral pneumothorax since 1982. Chest roentgenogram showed reticular and bullous shadows in the bilateral fields. Diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis was strongly suspected from the clinical course and laboratory data, so medroxyprogesterone was prescribed for 5 months. Since the disease was discovered at an advanced stage of respiratory failure, the treatment did not improve the patient's condition, and she died from respiratory failure on August 22, 1984. Histological examination at autopsy revealed nodular proliferation of smooth muscles in interstitium and vessel walls in the lungs, which confirmed the diagnosis of diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis. This disease is rare and affects only women, and in addition is progressive and has a tendency to cause early death due to respiratory insufficiency. There is presently no successful treatment of the disease, though hormonal manipulation has been documented to be beneficial by some researchers. *Shinshu Med. J.*, 35 : 333-338, 1987

(Received for publication August 20, 1986)

Key words : diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis, medroxyprogesterone

びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症, メドロキシプロゲステロン

I 緒 言

びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症 diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis (以下本症と略す) は、若年~中年の女性に発症し、呼吸困難を主徴とする肺

疾患で、肺内の正常では目立たない肺胞系および中間領域に平滑筋線維が異常増生するもので、自然気胸の併発率が高く、予後不良の比較的まれな疾患である。最近我々は、本症の 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

Table 1 Laboratory examination on admission

RBC	409×10 ⁴ /mm ³			IgG	1,580 mg/dl
Hb	11.8g/dl			IgA	470 mg/dl
Ht	35.6 %			IgM	361 mg/dl
WBC	5,000/mm ³			ESR	79 mm/hr.
Band	6.5%	Seg	54.0	Lym	26.5
Eo	8.0	Ba	1.5	Mo	3.5
Pl	32.7×10 ⁴ /mm ³			CRP	2 (+)
				RA	2 (+)
				cold aggl test	<32
				α ₁ antitripsin	292 mg/dl
				PPD	19×16 mm
T-Bil	0.4 mg/dl			Estrogens (follicular cycle)	
GOT	10 KU			E ₁	44.8 pg/ml
GPT	10 KU			E ₂	82.9
LDH	111 KU			E ₃	<5.0
ALP	47KAU			Progesterone	0.3ng/ml
T-Chol	157 mg/dl			FSH	9.96 mIU/ml
TG	81 mg/dl			LH	27.74 mIU/ml
Amy	94 SU			Testosterone	0.6 ng/ml
CPK	80 IU/l			Urinalysis	WNL
BUN	9 mg/dl			Stool	WNL
Cr	0.5 mg/dl			ECG	
Na	140 mEq/l			sinus tachycardia	
K	5.1 mEq/l			pulmonary P wave (+)	
Cl	97 mEq/l			Brain CT	
Fe	81 μg/dl			calcification	(-)
TP	7.5 g/dl				
Alb	51.65%	α ₁ -G	2.59	α ₂ -G	9.09
β-G	12.01	γ-G	24.66		

II 症 例

患者：37歳，主婦

主訴：高度の呼吸困難。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：10歳時，右胸膜炎。14歳時，副鼻腔炎。

現病歴：1967年頃より咳嗽，喀痰が現れ，1981年12月頃より微熱，呼吸困難も加わり，漸次増強した。1982年5月右自然気胸，翌年4月左自然気胸を来し，近医にて脱気および胸膜癒着術を受けた。同年10月頃より呼吸困難が増強し（H・J-V度），1984年1月5日，当科へ入院した。

入院時現症：身長143cm，体重33kg，意識清明，体温37.3°C，脈拍102整，血圧104/76mmHg，呼吸数30。チアノーゼ(+)，バチ状指(+)。胸部では，両下部を中心に fine crackles を聴取，心音は純でII音亢進。腹部および神経学的に異常を認めなかった。

入院時検査成績（Table 1）：軽度貧血を認め，血沈は79mm/1hrと促進，CRP 2(+)，血中 progesterone は低下。心電図上，肺性P波陽性。Brain CT scan に石灰化像はなかった。

呼吸機能検査（Table 2）：動脈血ガス分析では，大

Table 2 Results of respiratory function tests

pH	7.36		
PaO ₂	37.0 Torr		
PaCO ₂	55.6 Torr		
HCO ₃	31.0 mmol/l		
VC	1,210 ml	%VC	45.2 %
FEV _{1.0}	460 ml	FEV _{1.0} %	46.7 %
TLC	2,480 ml	%TLC	63.1 %
RV	1,280 ml	%RV	143 %
RV/TLC	51.4 %		
%DLCO	53.0 %		
ΔN ₂	19.4 %		
\dot{V}_{25} 0.1 l/sec	\dot{V}_{50} 0.2 l/sec	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	2.0

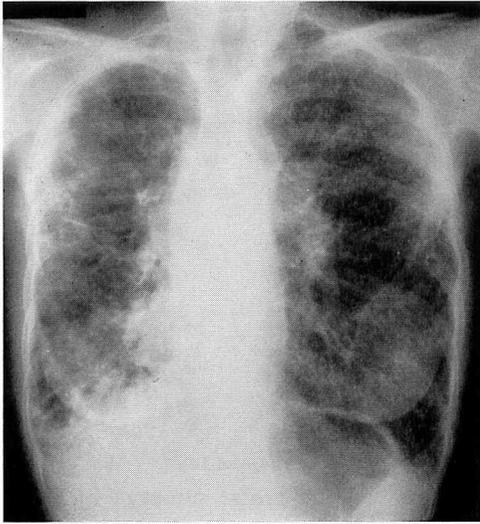


Fig. 1 Chest roentgenogram on admission shows reticular, linear pattern and bullae throughout both lung fields.

気吸入下で PaO₂ 37Torr, PaCO₂ 55.6Torr と軽度の高炭酸ガス血症を伴った低酸素血症を示し, %VC 45.2%, %TLC 63.1%, %DLco53% と低下し, 1秒率46.7%と低下, %RV 143% と高値で, 強い混合性障害を認めた。

胸部レ線所見 (Fig. 1) : 入院時レ線像では, ほぼ全肺野にびまん性に網状影, 線状影および索状影を, 一部にのう胞影を認めた。

入院後の経過 (Fig. 2) : 入院直後, 左自然気胸が再発し, 持続吸引および minocycline 注入による胸膜癒着をはかった。乳糜胸水は吸引されなかった。低酸素血症に対する O₂ 療法 および 喀痰中の Pseudomonas aeruginosa に対する感受性抗生剤の投与を行った。臨床経過, 検査所見より本症を強く疑い, McCarty らの報告¹⁾にもとづき, 3月21日より medroxyprogesterone 10mg/日 を投与した。しかし, その後も咳嗽, 血痰を含む喀痰および呼吸困難増強し, 胸部レ線像にも特に改善はみられなかった。8月初旬になり肺泡低換気がさらに悪化し, 肺性脳症があらわれた。Doxapram を使用したが, 8月11日夕, 誤嚥によるおもわれる呼吸停止をおこし, 直ちに mechanical ventilation (IPPV) を行うもその後自発呼吸みられず, 8月22日他界された。

剖検時肺所見: 肉眼所見では, 主に左右の肺下葉表面に, 径数 mm-1cm の気腫性のう胞が多数存在した (Fig. 3)。組織学的には, 肺胞壁, 細気管支壁ならびに血管壁とその周辺に, 散在性に結節状の平滑筋の異常増生が認められた (Fig. 4a, b)。なお, リンパ管筋腫症は認めなかった。以上より, 病理学的に diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis と確診した。

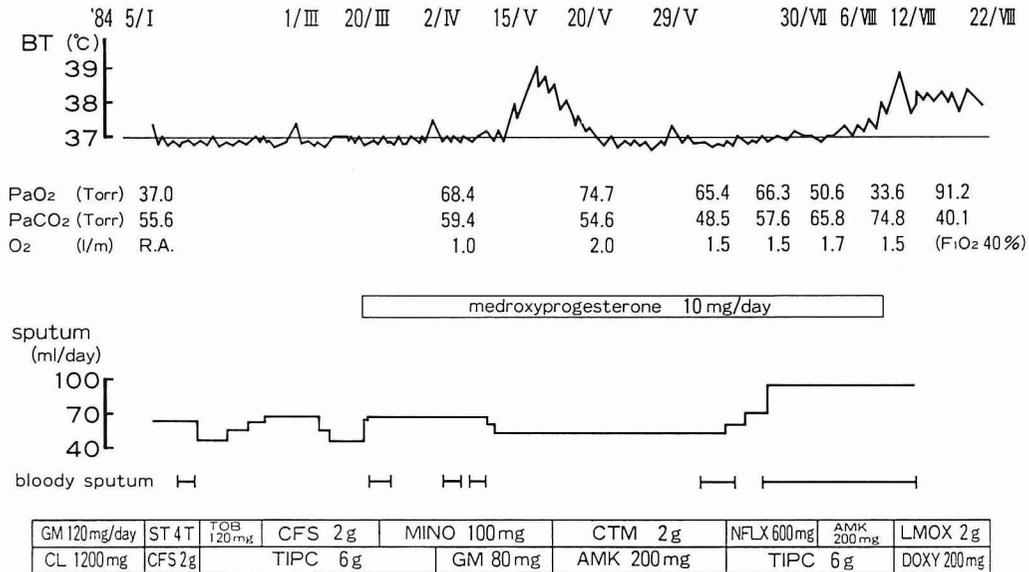


Fig. 2 Clinical course of the case



Fig. 3 Emphysematous bullae were found on the left lung surface at autopsy.

III 考 案

本症は本邦では、1970年に山中がその過誤腫的性格に注目し、びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症と命名して以来、この名称が広く用いられている^{2)・6)}。リンパ管筋腫症を伴うこともあり、欧米では、1968年に Frank ら⁷⁾が“lymphangiomyomatosis syndrome”なる概念を提唱し、さらに1975年に Corrin ら⁸⁾が、pulmonary lymphangiomyomatosis として23例を報告して以後、ほとんどこの呼称が用いられている。

本症は、現在までに本邦での約20例を含め、国内外で70例以上の報告のみである。以下、その病理学および臨床的特質を中心に若干の考案を試みたい。

本症の肺における筋増生の特徴は、肺胞系および中間領域の平滑筋の過誤腫的な異常分布であって、肺胞壁、呼吸細気管支壁、小葉間間質などにおける不連続、広汎な平滑筋の存在である²⁾。その後の個体の発育および仕事肥大によって、これらの平滑筋が増生し、呼吸細気管支周囲の筋増生に起因する air trapping などによって、本症の肺全体におよぶ蜂窩肺が生じると考えられる⁴⁾。

本症はその過誤腫的な性格から、従来より tuberos sclerosus (以下 TS) との関連が論じられてきたが^{9)・13)}、本例では皮脂腺腫、知能低下、痙攣発作等は認めず、また頭部 CT においても、神経細胞ないシグリア細胞の集簇を示す石灰化を認めていないことから、TS の合併は否定される。

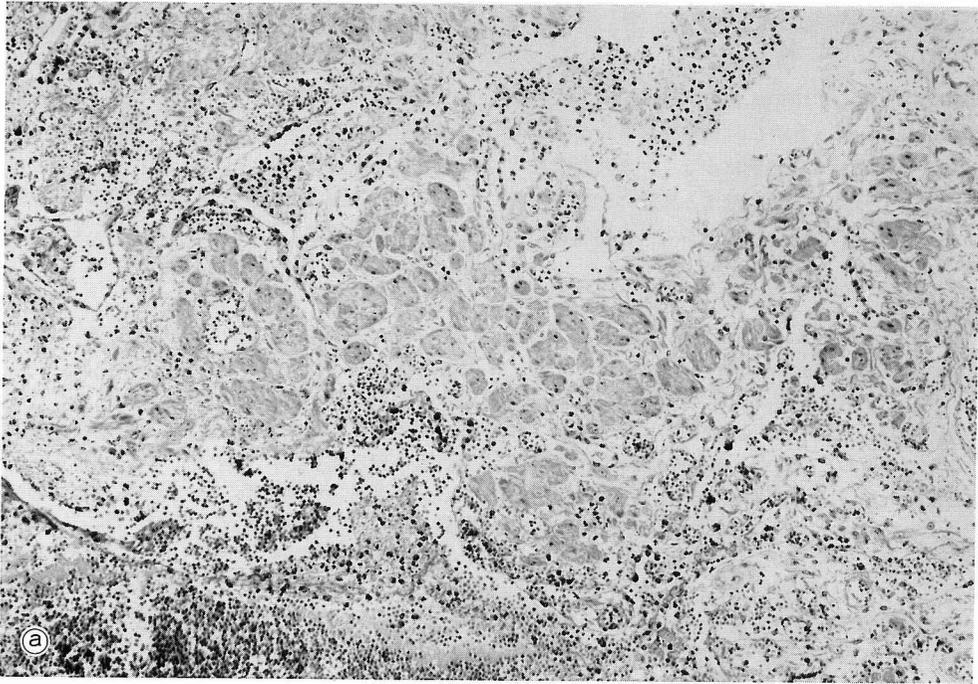
本例も含めて報告例のすべてが女性であり、また比較的若年～中年にかけての発症が多いことなどから、

その発症の trigger として性ステロイドホルモンのアンバランスが指摘されており¹⁾、本例でも血中 progesterone の低下を示していた。本症の臨床症状として、呼吸困難が必発であり、さらに本邦例では、欧米のそれに比し、臨床的に気胸で初発することが多く、一方リンパ系の筋腫症の存在は少ないために、乳糜性胸腹水の出現は少ないとされている。また本例のように血痰を示す例が欧米では多く、その原因として Corrin ら⁸⁾は肺静脈の壁内筋増生が静脈の閉塞をきたし、肺胞内の毛細血管性出血を招来することによると記載している。本例での血痰招来も、病理学的所見から、これと同様のメカニズムを考えている。

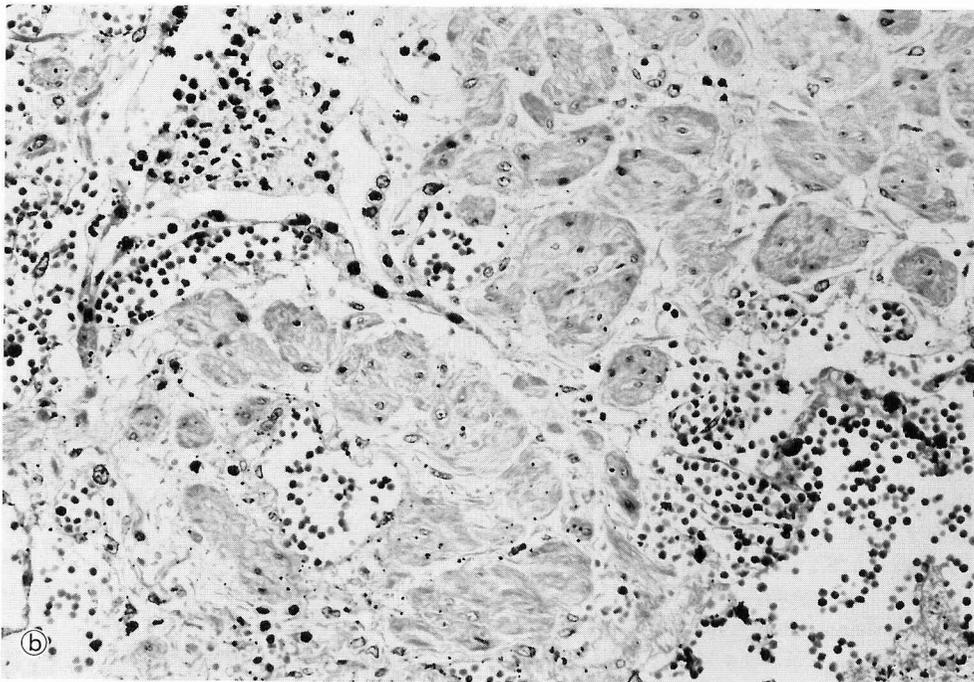
胸部レ線所見は、網目状、網目粒状、蜂窩状を呈することが多いが¹⁴⁾、気腫状を呈することもある²⁾¹⁵⁾。肺機能検査でも、一般に肺活量が低下し、拡散障害を伴う拘束性障害を示すものが基本的パターンのようなのであるが⁴⁾、本例のように1秒率の低下、残気量増加、気道抵抗増加など閉塞性障害も示してくる症例がある。これらが病期による相違、すなわち疾病初期には拘束性障害を示し、その進展に伴い閉塞性障害が加わってくるのか、または疾病分布の相違、すなわち胞隔あるいは呼吸細気管支レベルでの病変の強さの違いに起因するのかは明らかでない。

治療に関しては、本症が原因不明であるため、根治治療はなく、Bush ら¹⁶⁾のホルモン療法への着眼をきっかけに、卵巣摘出術¹⁷⁾¹⁸⁾、medroxyprogesterone 投与¹⁾⁵⁾⁹⁾等試みられているが、有効例は少ない。したがって本症の予後も一般に不良で、過半数が臨床症状発現から5年以内に死亡しているのが現状である。

Diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis の 1 例



H. E. $\times 100$



H. E. $\times 200$

Fig. 4 Photomicrograph showing smooth muscle proliferation in interstitium of the lung.

IV 結 語

本例は臨床的に、Diffuse pulmonary hamartoma-angiomyomatosis と診断し、剖検で診断を確認しえた1例である。本症の報告例は少なく、まれな疾患であるが、肺のびまん性陰影を呈する疾患の鑑別上、若年～中年女性で労作時呼吸困難を訴え、自然気胸をくり返す症例では、本症を常に念頭におく必要があると

考えられた。

謝辞：本症例につき、病理学的御検討を頂きました、本学第2病理学教室、発地雅夫教授ならびに渡辺正秀助手に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第76回日本内科学会信越地方会（昭和60年5月、長野）において発表した。

文 献

- 1) Mc Carty, K.S., Mossler, J.A., McLelland, R. and Sieker, H.D. : Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med*, 303 : 1461-1465, 1980
- 2) 山中 晃, 齊木茂樹 : びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症. *肺と心*, 17 : 171-181, 1970
- 3) 相沢 信, 天木 聡, 石渡智章, 林 和宏, 内山照雄, 岡安大仁, 新野晃敏, 飯田 守, 大畑正昭 : 自然気胸をくり返したびまん性過誤腫性肺脈管筋腫症の1例. *日本胸部臨床*, 41 : 42-46, 1982
- 4) 谷本普一, 桑原博一, 新井信吾, 蒲田英明, 岡野 弘, 正木幹雄, 伴場次郎, 原 満, 熊田博光, 山中 晃 : 自然気胸をくり返したびまん性過誤腫性肺脈管筋腫症の1例. *日胸疾会誌*, 16 : 19-25, 1978
- 5) 山中 晃, 齊木茂樹 : 過誤腫性肺脈管筋腫症. *日胸*, 37 : 675-685, 1978
- 6) 三上理一郎, 村勢敏郎, 林 正紀, 福島保喜, 正木幹雄, 堀米 寛, 山中 晃, 齊木茂樹 : 肺の多発性輪状陰影と縦隔腫瘤陰影を認め、高度の閉塞性障害を呈した過誤腫性脈管筋腫症の剖検例. 岩崎竜郎, 野辺地篤郎, 三上理一郎 (編), *肺のびまん性散布性陰影*, 第1版, pp. 490-495, 日本臨床社, 東京, 1974
- 7) Frank, M.D., Simon, L. and Dawson, B.H. : The lymphangiomyomatosis syndrome. *Cancer*, 22 : 428-437, 1968
- 8) Corrin, B., Liebow, A.A. and Friedman, P.J. : Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Pathol*, 79 : 348-367, 1975
- 9) Monteforte, W.J. and Kohnen, P.W. : Angiomyolipomas in a case of lymphangiomyomatosis syndrome, relationships to tuberous sclerosis. *Cancer*, 34 : 317-321, 1974
- 10) Valensi, Q.J. : Pulmonary lymphangiomyoma, a probable "Forme fruste" of tuberous sclerosis. *Am Rev Resp Dis*, 108 : 1411-1415, 1973
- 11) Rudolph, R.L. : Pulmonary manifestations of tuberous sclerosis. *Cutis*, 27 : 82-84, 1981
- 12) 佐藤正典, 野田辰男, 西田一己 : びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症を伴った結節性硬化症の1剖検例. *日胸疾会誌*, 22 : 501-505, 1984
- 13) Stovin, P.G.I., Lum, L.C., Flower, C.D.R., Darke, C.S. and Beeley, M. : The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax*, 30 : 497-509, 1975
- 14) Silverstein, E.F., Ellis, K., Wolff, M. and Jaretzki, A. III. : Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Roent*, 120 : 832-850, 1974
- 15) 桑原博一, 美谷島季彦, 大坂朋久, 安原文子, 千治松洋一, 稲富恵子, 鷲崎 誠, 本間日臣, 齊木茂樹, 山中 晃 : 経気管支肺生検で診断し、プロゲステロン投与及び去勢術を施行した "びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症" の1例. *日胸疾会誌*, 22 : 795-799, 1984
- 16) Bush, J.K., McLean, R.L. and Sieker, H.O. : Diffuse lung disease due to lymphangiomyoma. *Am J Med*, 46 : 645-654, 1969
- 17) Banner, A.S., Carrington, C.B., Emory W.B., Kittle, F., Leonard, G., Ringus, J., Taylor P. and Addington, W.W. : Efficacy of oophorectomy in lymphangiomyomatous and benign metastasizing leiomyoma. *N Engl J Med*, 305 : 204-210, 1981
- 18) Kitzsteiner, K.A. and Mallen, R.G. : Pulmonary lymphangiomyomatosis : Treatment with castration. *Cancer*, 46 : 2248-2249, 1980
- 19) Allaf, D., Borlee, G., Hadjoudj, H., Henrard, L., Marcelle, R. and Cauwenberge, H. : Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Eur J Respir Dis*, 65 : 147-152, 1984

(61. 8. 20 受稿)