

肺リンパ管筋腫症の1例

漆畑一寿¹⁾ 小泉知展^{1)*} 森田正重¹⁾
稲垣裕¹⁾ 高林康樹¹⁾ 高橋俊彦¹⁾
橋本晋一²⁾ 本田孝行³⁾

1) 小諸厚生総合病院 内科

2) 小諸厚生総合病院 外科

3) 信州大学医学部附属病院中央検査部

A Case of Pulmonary Lymphangiomyomatosis

Kazuhisa URUSHIBATA¹⁾, Tomonobu KOIZUMI¹⁾, Masashige MORITA¹⁾
Hiroshi INAGAKI¹⁾, Yasuki TAKABAYASHI¹⁾, Toshihiko TAKAHASHI¹⁾
Shinichi HASHIMOTO²⁾ and Takayuki HONDA³⁾

1) *Department of Internal Medicine, Komoro Kosei Hospital*

2) *Department of Surgery, Komoro Kosei Hospital*

3) *Division of Central Clinical Laboratories, Shinshu University School of Medicine*

Pulmonary lymphangiomyomatosis is a rare disorder that affects only women of reproductive age. The lung shows numerous cystic changes and striking proliferation of smooth muscle around the airways, blood vessels and lymphatic channels. We described a 24-year-old women with pulmonary lymphangiomyomatosis who had repeated pneumothorax in both sides of the lung over 5 years. The patient had previously undergone a left renal nephrectomy, which was histologically identified as an angiomyolipoma. Suture ligation of the pulmonary bullae was done by thoracoscopy, and histological examination revealed the pulmonary lymphangiomyomatosis. She has been treated with an analog of luteinizing-hormone-releasing hormone and followed carefully. Although the cystic lesions in the chest as observed by computed tomography have not improved, the frequency of pneumothorax has decreased since the hormonal manipulation. We emphasize that pulmonary lymphangiomyomatosis should be considered in female patients with pneumothorax. *Shinshu Med J* 46: 135-139, 1998
(Received for publication November 17, 1997)

Key words: pulmonary lymphangiomyomatosis, renal angiomyolipoma, pneumothorax, LH-RH analog

肺リンパ管筋腫症, 腎血管筋脂肪腫, 気胸, LH-RH 製剤

I 緒 言

肺リンパ管筋腫症 (pulmonary lymphangiomyomatosis; 以下 LAM) は, 若年から中年の女性に発症する稀な呼吸器疾患で, 病理学的には肺胞,

肺胞道, 小葉間間質などに, 正常肺内では認められない平滑筋線維が異常増殖する疾患である¹⁾⁻⁴⁾。ホルモン療法が有効と推定されているが, 依然として確定した治療法がなく予後不良と言われている⁵⁾⁻¹¹⁾。最近我々は, 繰り返す気胸を契機に本症と診断された1例を経験し, LH-RH (luteinizing-hormone-releasing-hormone) 誘導体の投与を試みたので, 文献的考察

* 別刷請求先: 小泉 知展 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1内科

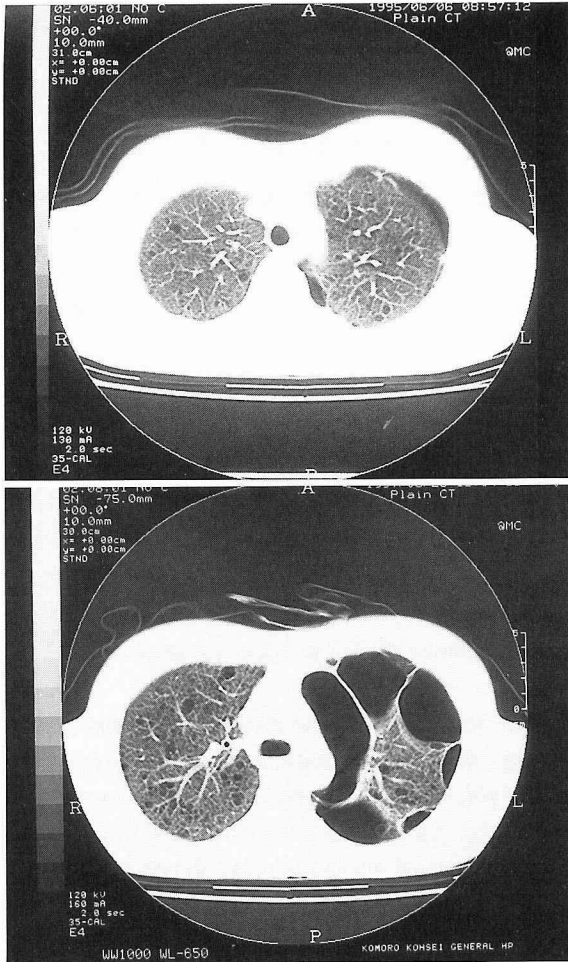


Fig. 1

a 入院時胸部CT検査（平成7年10月）
両肺に大きさ数ミリ大の多数のう
胞性病変と左側に気胸を認める。

b 胸部CT検査（平成9年7月）
両肺に大きさ数ミリ大の多数のう
胞性病変の増大と左側に胸膜癒着を
伴う気胸を認める。

を加え報告する。

II 症 例

患者：24歳，女性，未婚。

主訴：胸痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：22歳時，左腎血管筋脂肪腫にて手術（平成6年4月）。

現病歴：平成6年10月，胸痛にて当院を受診した。胸部X線写真にて，両側気胸と診断され，右側に対しては胸腔ドレーンによる持続吸引，左側は保存的治療にて軽快退院した。翌平成7年2，6，7月と3回の左側の気胸をきたし，その都度，保存的ないし胸腔内ドレーン挿入による持続吸引治療にて軽快退院していた。平成7年10月に再び左気胸をきたし，気胸では当院に5回目の入院になった。

入院時現症および経過：身長161cm，体重52.5kg，体温36.7°C，意識清明，血圧110/68mmHg，呼吸数12/分，心拍数68/分，整。チアノーゼを認めなかった。胸部では，心音および呼吸音に異常なく，また腹部および神経学的所見にも特記すべき異常を認めなかった。入院時検査所見では，血算および生化学検査に異常なく，炎症反応も陰性であった。胸部X線検査では，左側に軽度の気胸を認める以外に特記すべき所見を認めなかった。胸部CT検査では，上肺野を主体に数mm～10mmの大きさの気腫性のう胞を多数認めた（Fig. 1a）。血液ガス所見では， P_{O_2} 84.4 torr， P_{CO_2} 40.6 torr， pH 7.41であった。入院後，何回もの気胸の既往があることから，11月24日胸腔鏡下にて左側のブラ縫縮術を施行した。肉眼所見にて，上肺優位に臓側胸膜表面上に径数mm～10mm大の気腫性のう胞が多数観察された。乳糜胸水は認めなかった。気胸の責任病変と思

われる上葉部分の縫縮術を施行した。病理組織所見では、肺胞内や血管内に散在性に結節性の平滑筋細胞の異常増生が認められ、抗平滑筋アクチン染色（1：50, Dako）にて陽性であった（Fig. 2a, b）。以上より、臨床経過も合わせLAMと診断した。

その後、一時退院とし外来で経過観察としたが、平成8年2月より4月にかけて気胸の繰り返しと推定される胸痛を繰り返し、平成8年4月の胸部X線写真で

は、左側肺の部分的癒着を伴う気胸が認められた（Fig. 3）。再度入院の上、2度胸腔内ドレーンにて持続吸引を試みたが、空気漏れが持続し再膨張は得られなかった。外科的治療も困難と思われた。本症には、何らかのホルモン療法が有効と推定されているため、Rossiらの報告⁹⁾に準じ、平成8年6月より、エストロゲン活性を抑制する目的にてLH-RH誘導体（酢酸リュープロレリン；3.75mg/月）の投与を開始し、毎

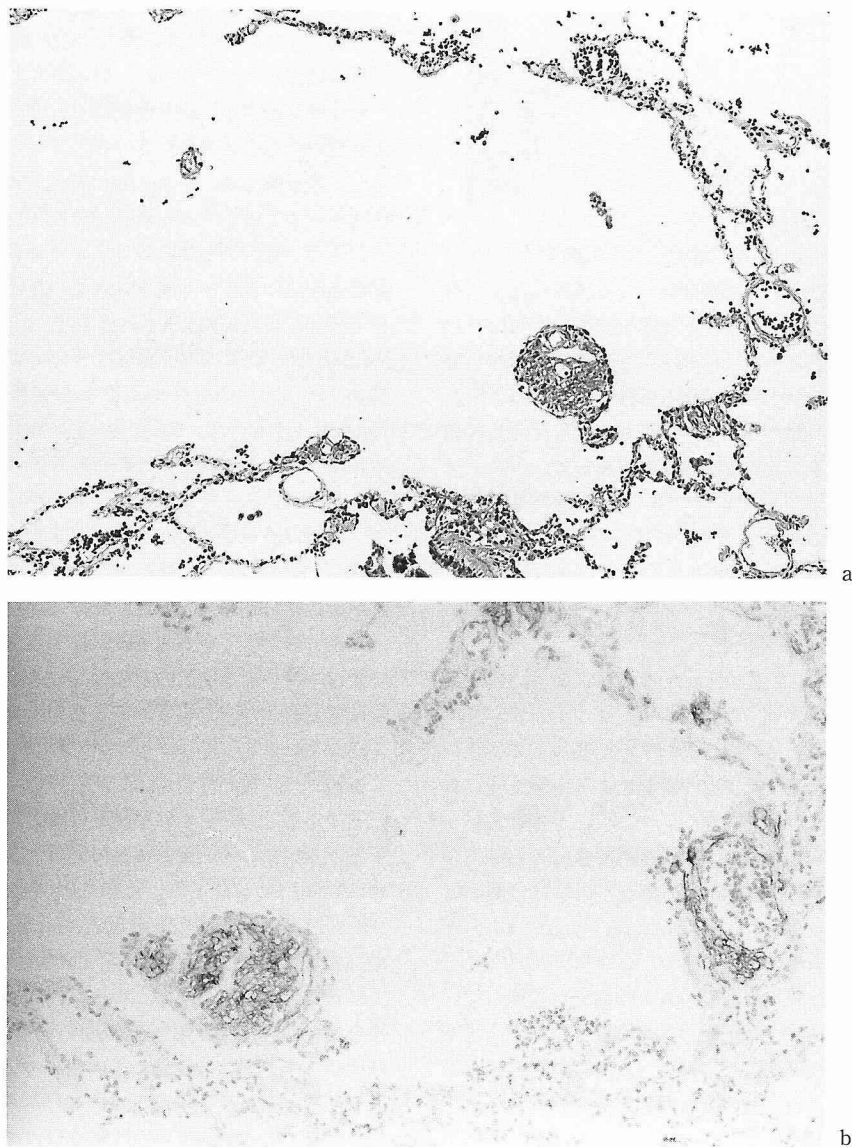


Fig. 2 摘出肺標本

- a 肺内に結節性に異常増大した平滑筋細胞を認め、(HE×160)
- b 抗平滑筋アクチン染色に陽性であった。(×160)

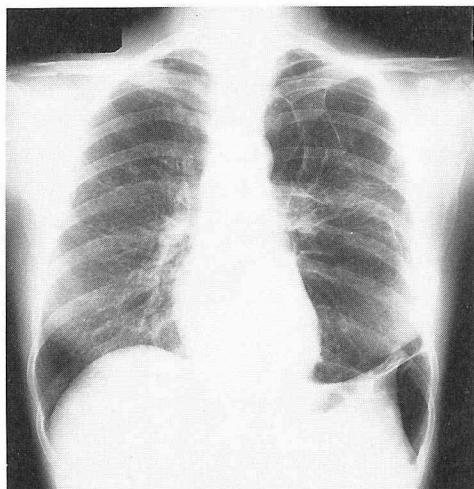


Fig. 3 胸部 X-p 所見 (平成 8 年 4 月)
左側に胸膜癒着を伴う気胸を認める。

月継続した。その後、気胸を疑わせる胸痛はなく、胸部 X 線上および呼吸状態にも著変を認めなかった。しかしながら、平成 9 年 7 月の胸部 CT 検査では、気腫性病変数の明らかな増大が認められてきている (Fig. 1b)。なお、この間に頭部 CT 検査を施行したが石灰化像は認めなかった。また摘出標本を用いて、エストロゲン、プロゲステロンレセプターの存在を免疫染色 (x1, Immunotech) にて検討したが検出されなかった。

III 考 察

LAM は、中年女性に発症する稀な疾患で、病理学的に肺胞、細気管支、血管、リンパ管周囲に、平滑筋細胞の進行性の異常増殖をきたすのが特徴的である。これによって、末梢気管支の閉塞による気腫性変化およびブラ形成を、血管閉塞により血痰、ヘモジデロシスを、リンパ管閉塞により乳糜胸をきたすと考えられている¹¹⁻¹⁴⁾。その過誤腫的性格から過誤腫性肺脈管筋腫症 (pulmonary hamartomangiomyomatosis) とも呼称されてきた¹²⁾。

本症は結節性硬化症にみられる肺病変に酷似していることから、結節性硬化症の部分病変との考え方もある^{13,12)}。結節性硬化症が、神経、皮膚の過誤腫性の系統疾患であることから両者の発生学的な相同性が示唆され、遺伝子学的にも検討されてきている¹³⁾。本例では、頭蓋内石灰化、知能低下等は認めず、結節性硬化症の一部の症とは考えにくいと思われた。しかし、結節性硬化症ではないものの、本症と腎血管筋脂肪腫と

の合併例が報告³⁾⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾されていることから、共通した病因の可能性は示唆される。

本例は、繰り返す気胸で発症した。当初の胸部 CT 検査では、薄壁嚢胞は不明であったが、今回の外科手術による嚢胞縫縮術の際には肺表面が多数の小嚢胞で覆われ、いわゆる“イクラスジコ”様と表現されるような肉眼所見を呈していた。この時点の胸部 CT 検査では、0.5~10mm 程度の薄壁嚢胞が肺野全体に分布し、本症に特徴的な CT 所見に合致していた¹⁴⁾。

本疾患では、出産可能年齢の女性に好発し、また肺平滑筋細胞にエストロゲン、プロゲステロンレセプターの存在を証明した報告が認められ¹⁵⁾、女性ホルモン依存性の疾患と考えられている。よって、本症の治療とし、卵巣摘出術、tamoxifen 療法、プロゲステロン療法などが主として試みられてきた⁹⁻¹⁰⁾。しかしながら、明らかな効果を認めないという報告もあり¹¹⁾、有効な治療法は現在でも確立されていない。本症の平均生存期間は約 10 年以内と言われてきたが、最近 Taylor ら⁹⁾が、ホルモン療法を受けている患者で発症後 10~20 年と比較的長期生存者を報告した。さらに Kitaichi ら⁹⁾も日本、韓国、台湾の 46 症例を検討し、ホルモン療法を受けていない時期報告された他の報告に比し、有意に生存率が良好なことから何らかのホルモン療法は、本症の増悪進展に抑制的に作用しようと推測している。しかしながら、各症例の内訳を見ると、診断確定から 6 カ月で死亡した症例から、28 年間特に進展なく経過している症例の報告などさまざまである。これは本症の臨床病態の多様性、特に発症年齢により臨床経過がかなり左右されることを示唆していると考えられる。

本例では、他の報告に比し比較的若い発症例で非既婚者であること、さらに本疾患では妊娠自体が増悪因子となり得ることが報告されていることから、その治療法の選択に苦慮した。患者との相談の結果、LH-RH 製剤の使用を試みた。本症に対する LH-RH 製剤の投与の報告はまだ少なく、治療成績や予後に与える影響は不明であるが、Rossi ら⁹⁾は、LH-RH 製剤投与後、血液ガス所見、肺機能所見、気管支肺胞洗浄液中のヘモジゲリン貪食マクロフェージ数の減少を観察し、その有用性を報告している。本例では、臨床経過上少なくとも気胸の再発は認められなくなったことは、本症の進行抑制に作用していると推察された。しかしながら、平成 9 年 7 月時点の胸部 CT 検査にて、気腫性病変の増大が認められてきている。この経過を

踏まえると、今後治療法の変更ないし追加の必要性があると考えられた。

最後に、本症は多様な臨床経過を呈すること、および発症年齢によりその臨床経過が著しく修飾される疾患である。各症例の発症年齢によりその治療法の選択が異なることも考慮しなければならず、本症の病因学

的研究ないし予後因子の解明等の必要性を痛感した。

謝 辞

エストロゲン、プロゲステロンホルモンレセプターの免疫染色に御協力頂いた、信州大学産婦人科教室 森 篤先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 中島 淳, 小塚 裕, 柳生邦良, 竹下美香, 古瀬 彰, 岡 輝明: 結節性硬化症に合併した過誤腫性脈管筋腫症—特異な臨床修飾が加えられた1例—. 日胸疾会誌 33: 80-84, 1995
- 2) 五味英一, 川嶋 彰, 太田輝夫, 広瀬芳樹, 久保恵嗣, 和田茂比古, 小林俊夫, 望月一郎, 半田健次郎, 草間昌三: Diffuse pulmonary hamartoangiomyomatosis の1例. 信州医誌 35: 333-338, 1987
- 3) Corrin B, Liebow A, Friedman PJ: Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. Am J Pathol 79: 347-382, 1975
- 4) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T: 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) Rossi GA, Balbi B, Oddera S, Lantero S, Ravazzoni C: Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangiomyomatosis. Am Rev Respir Dis 143: 174-176, 1991
- 6) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA: Lymphangiomyomatosis: clinical course in 32 patients. N Engl J Med 323: 1254-1260, 1990
- 7) Urban T, Kuttent F, Gompel A, Marsac J, Lacroinque J: Pulmonary lymphangiomyomatosis: follow-up and long-term outcome with antiestrogen therapy: a report of eight cases. Chest 102: 472-476, 1992
- 8) Bevelacqua FA: Pulmonary lymphangiomyomatosis: long-term survival in a patient with poor response to medroxyprogesterone. Chest 87: 552-553, 1985
- 9) Adamson D, Heinrichs WL, Raybin DM, Raffin TA: Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. Am Rev Respir Dis 132: 916-921, 1985
- 10) Luna CM, Gene R, Jolly EC, Nahmod N, Defranchi HA, Patino G, Elsner B: Pulmonary lymphangiomyomatosis associated tuberous sclerosis: treatment with Tamoxifen and tetracycline-pleurodesis. Chest 88: 473-475, 1985
- 11) Radermecker M, Broux R, Corhar JL, Limet R, Radermecker M: Failure of buserelin-induced medical castration to control pulmonary lymphangiomyomatosis in two patients. Chest 101: 1724-1726, 1992
- 12) Monteforte WJJr, Kohnen PW: Angiomyolipoma in a case of lymphangiomyomatosis syndrome: relationship to tuberous sclerosis. Cancer 34: 317-321, 1974
- 13) Kalassian KG, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA: Lymphangiomyomatosis: new insights. Am J Respir Crit Care Med 155: 1183-1186, 1997
- 14) Silverstein E, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A III: Pulmonary lymphangiomyomatosis. Am J Roentgenol 120: 12-50, 1974
- 15) Brentani MM, Carvalho CRR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CTF: Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. Chest 85: 96-99, 1984

(9. 11. 17 受稿)