

●症 例

乳糜胸腹水の治療に難渋したリンパ脈管筋腫症の1例

高橋 葉子^a 高橋 隆二^a 今井 陽子^a
西條 浩^a 小林 智史^a 馬渡 徹^b

要旨：39歳，女性。近医にて気管支喘息疑いで加療中に，胸部X線写真上右胸水貯留を認められ入院となり，胸腔穿刺で乳糜胸水と診断された。処置後の胸腹部CTで両肺野に薄壁小嚢胞が散見され，左後腹膜および右横隔膜に腫瘤影と少量腹水も認めた。胸腔鏡下肺生検でリンパ脈管筋腫症と診断した。胸管結紮術により乳糜胸は改善せずオクトレオチド（octreotide）を投与したところ改善した。その後，乳糜腹水の増加を認め腹水濾過濃縮再静注法を施行し，コントロールは良好となった。乳糜胸腹水の治療に苦慮した場合オクトレオチドや腹水濾過濃縮再静注法も考慮する必要があると考えられる。

キーワード：リンパ脈管筋腫症，乳糜胸，乳糜腹水，オクトレオチド，腹水濾過濃縮再静注法
Lymphangiomyomatosis, Chylothorax, Chylous ascites, Octreotide,
Cell-free concentrated ascites reinfusion therapy

緒 言

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）は，主に生殖可能な年代の女性に発症する，まれな疾患である。肺，腎臓，リンパ節などで平滑筋様細胞（LAM細胞）が増殖し，進行性の多発性肺嚢胞，気胸，乳糜胸・腹水，リンパ節腫大などによる症状を呈して発見されることが多いとされている。今回，我々は比較的まれなLAMに合併した乳糜胸に対してオクトレオチド（octreotide）持続投与，乳糜腹水に対して腹水濾過濃縮再静注法が有効であった症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：39歳，女性，専業主婦。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：腎盂腎炎（24歳）。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし，25歳時に妊娠・出産を経験している。

現病歴：2010年10月に喘鳴を主訴に近医を受診した。明らかな胸部異常影を認めず，症状より気管支喘息が疑われ試行的にモンテルカスト（montelukast）とサルメテロール・プロピオン酸フルチカゾン配合吸入剤（salmeterol/fluticasone propionate combination）500μgにて加療され，一時的に自覚症状の改善を認めた。しかし，同年12月より労作時呼吸困難が出現してきたため翌年1月25日に同院を受診し，胸部X線写真上で大量の右胸水が認められ市立函館病院呼吸器内科へ精査加療目的で紹介入院となった。

初回入院時現症：意識清明。身長150cm，体重65kg，体温36.6℃，血圧152/78mmHg，脈拍105/min・整。眼瞼結膜に貧血，黄疸を認めず。表在リンパ節は触知せず。右呼吸音聴取されず。下腹部に軽度膨隆を認めるも腫瘤触知せず，腹水の徴候なし。四肢に浮腫なし，神経学的異常所見なし。皮膚所見なし。

初回入院時検査所見：血算，一般生化学検査，尿検査は正常で炎症反応の上昇も認めず，腫瘍マーカーではCA125が110.1U/mlと上昇を認めた。

入院時胸部画像所見：入院時胸部X線写真（Fig.1A）と胸部CTで大量の右胸水貯留と縦隔の左方偏位，右無気肺を認めたが，息止め不良のため左側肺に嚢胞所見は確認できなかった。縦隔・肺門リンパ節腫脹は認めなかった。

入院後経過：症状の改善目的に，ただちに右胸腔ドレナージ術を施行した。胸水は乳黄色で混濁し，トリグリセリドは著明に高値で，エーテル添加によって透明化し

連絡先：高橋 隆二

〒041-8680 北海道函館市港町1-10-1

^a市立函館病院呼吸器内科

^b同 呼吸器外科

(E-mail: r-takahashi@hospital.hakodate.hokkaido.jp)

(Received 7 Feb 2012/Accepted 2 May 2012)

乳糜胸と診断した (Table 1, pleural effusion). 細胞診では, 球状の細胞集塊を認め (Fig. 2A), 免疫染色では α -SMA 陽性, D2-40 陽性であったため LAM 細胞の集塊として矛盾しない所見であった. 胸腔ドレナージ後の HRCT (Fig. 1B) では, 両側肺野に多発性の薄壁小嚢胞とドレナージによる気胸を認めた. 腹部造影 CT (Fig. 1C, D) では, 右横隔膜より突出した径 11 mm 大の腫瘤と骨盤腔内には内部に低吸収域を示す径 35 mm 大の左後腹膜腫瘤, 少量の腹水貯留および子宮筋腫を認めた.

Table 1 Property of pleural effusion and ascites

	Pleural effusion	Ascites	Treated ascites
Color	Milky-yellow	Milky-white	Straw
Specific gravity	1.044	1.023	1.033
Protein (g/dl)	4.7	2.8	5.1
LDH (IU/L)	109	79	149
T-Cho (mg/dl)	39	57	1.8
TG (mg/dl)	1,160	345	81
Chylomicron	2+	1+	

胸腔ドレナージ後の血液ガス所見は正常で, 呼吸機能検査では VC 2.24 L, %VC 76.6% と軽度の拘束性障害を認めた. 頭部 CT では異常を認めなかった.

以上の所見より, LAM を疑い入院時から低脂肪食を導入したが乳糜胸水の減少を認めなかったため, 組織診断と胸管結紮術を目的に 2 月 7 日胸腔鏡下手術を施行した. 胸管は横隔膜直上で結紮した.

病理組織学的所見: 右 S² と右横隔膜の突出した腫瘤を生検した. 右 S² 肺組織では, 好酸性の胞体を持ち平滑筋に類似した細胞が, 肺胞壁内に微小な集簇巣を形成し散在性に認めた (Fig. 2B). 免疫染色では α -SMA 陽性で estrogen receptor と progesterone receptor ともに陽性であった. 右横隔膜の腫瘤内には, 新生リンパ管内に D2-40 陽性リンパ管内皮細胞におおわれた LAM 細胞の集塊が密に存在し, 組織表面への一部露出を認めた (Fig. 2C, D).

臨床経過: 胸管結紮術後も乳糜胸水の排液が続くため, 術後 4 日目よりミノサイクリン (minocycline) と OK-432 による胸膜癒着術を計 3 回施行し, 術後 11 日目よりメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (medroxy-

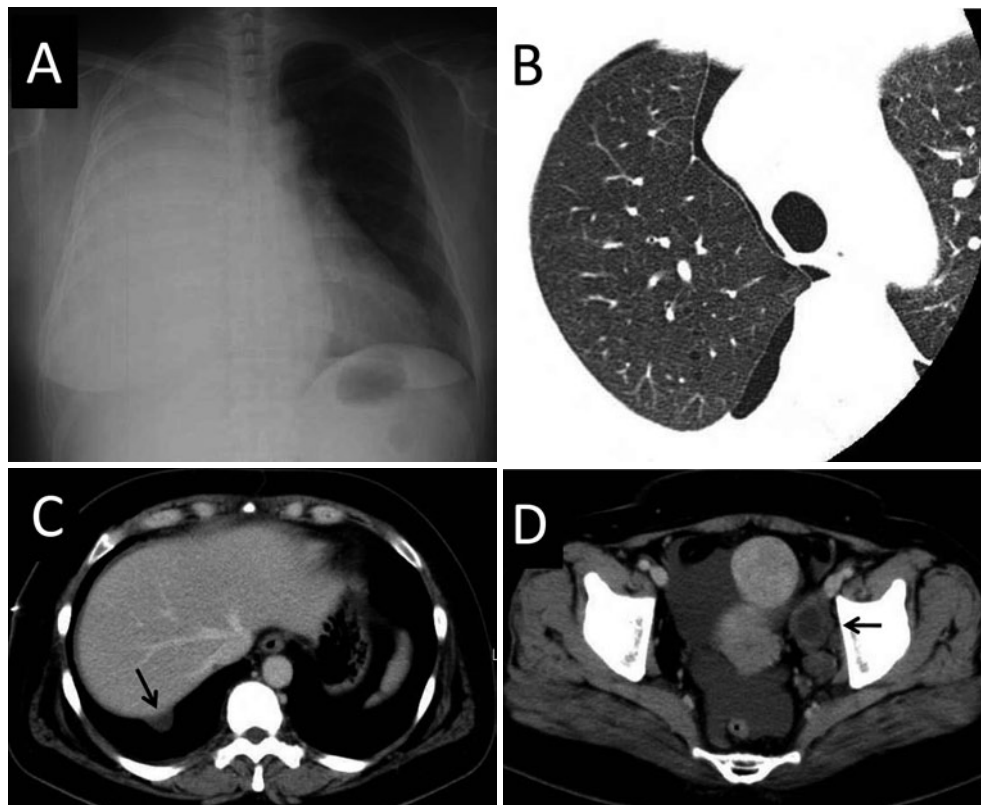


Fig. 1 (A) Chest X-ray film on admission shows right pleural effusion. (B) HRCT of the chest revealed multiple thin-walled cysts in both lung fields and the right pneumothorax after drainage. (C, D) Contrast-enhanced CT of the abdomen revealed a protrusion on the right diaphragm (C, arrow), a small amount of ascites, a retroperitoneal tumor near the left iliac vein (D, arrow), and uterine fibroids.

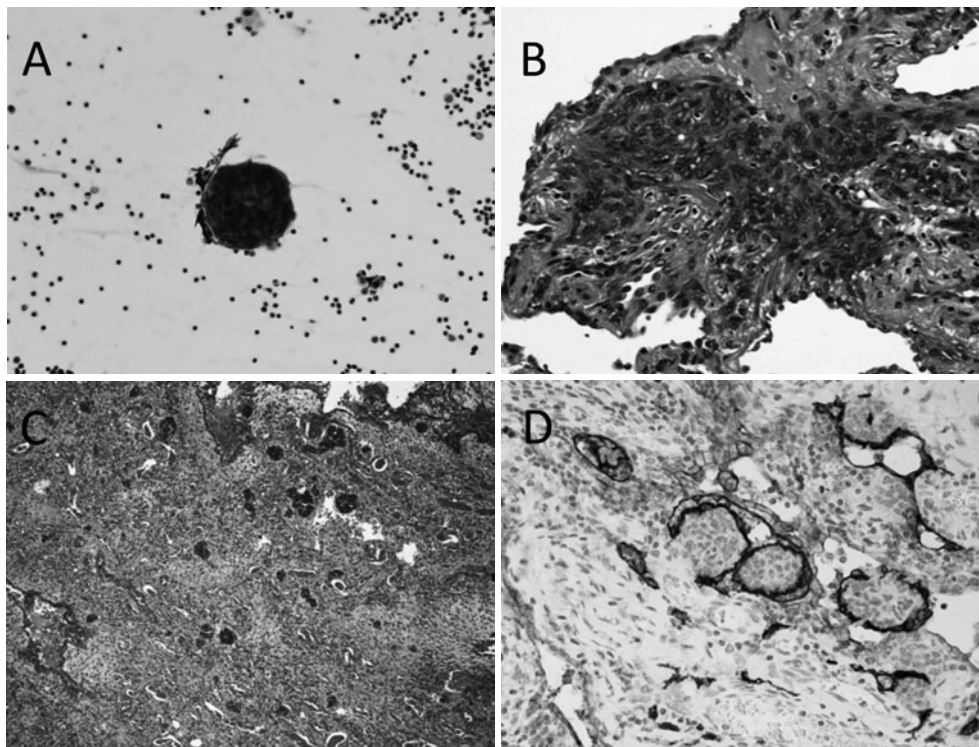


Fig. 2 (A) Cytology of right chylous pleural effusion revealed sphere-structured cell clumps (Papanicolaou stain, $\times 40$). (B) Histopathological findings of the lung revealed the proliferating immature smooth muscle cells (LAM cells) [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 400$]. (C, D) Histopathological findings of the protrusion on the right diaphragm (C: HE stain, $\times 400$; D: D2-40 stain, $\times 400$). Nodular proliferation of lymphangioliomyomatosis (LAM) cells were densely identified in the resected protruding lesion on diaphragm (C). A D2-40 immunostaining revealed that the surface of proliferating LAM nodules in cleft-like lymphatic spaces was covered with D2-40 positive lymphatic endothelium cells and was directly exposed to the pleural cavity (D).

progesterone acetate : MPA) 15 mg/日の内服も開始したが排液の減少は認められなかった。そのため、術後18日目よりオクトレオチド 300 μg /日で持続投与を開始した。投与3日目より乳糜胸水の減少を認めたため、6日目にOK-432による胸膜癒着術を施行、8日目には排液を認めなかったため胸腔ドレーンを抜去しオクトレオチドの投与を終了した。以後、乳糜胸の再発を認めず退院した。その後も低脂肪食を厳守していたが、退院5ヶ月後の8月上旬より急激な腹水の増量を認めたため再入院となった。中心静脈栄養下で絶食しながら腹腔ドレナージ術を施行した。腹水は乳白色で混濁し、乳糜胸水と性状はほぼ一致し (Table 1, ascites), 腹水細胞診においても胸水と同様のLAM細胞の集塊を認めた。再度、オクトレオチドの持続投与を行うも効果は認めなかった。その後、MPAを中止してリュープロレリン酢酸塩 (leuprorelin acetate) 1.88 mg 皮下注投与を月1回開始したが効果は認められず、乳糜腹水の排液は500~1,500 ml/日で続いた。腹腔ドレナージを開始して約3ヶ月間で、総蛋白が7.6 g/dl から4.7 g/dl へと徐々に低蛋白血症が

進行したため、11月28日より腹水濾過濃縮再静注法 (cell-free concentrated ascites reinfusion therapy : CART) を施行した。CARTは、乳糜腹水を無菌的に貯留バッグへ2,000 ml回収し、濾過器 (AHF-MOW, 旭メディカル社製) と濃縮器 (AHF-UP, 旭メディカル社製) で順次処理した後、濾過濃縮後の腹水を静注用バッグへ回収し、腹水中エンドトキシン、総蛋白、アルブミン濃度を確認後に患者へ点滴投与した。CART処理により腹水は1/5に濃縮され、容量を補充し膠質浸透圧を平衡化させるため生理食塩液で2倍に希釈して患者に点滴静注した (Table 1, treated ascites)。その後、輸液による補充療法は不要となり、CART開始3ヶ月後の現在も約10~14日間ごとにCARTを施行し、乳糜腹水はコントロールされ低蛋白血症も改善した。

考 察

LAMは、病理学的には肺、腎臓、体軸リンパ節などで平滑筋様細胞 (LAM細胞) が異常増殖し、進行性の多発性肺嚢胞や気胸、さらには乳糜胸・腹水、腎血管筋

脂肪腫などを合併し、肺病変が進行すると慢性呼吸不全に陥り、肺移植の対象になりうる疾患である。当疾患は、主に生殖可能な年代の女性に好発する稀有な疾患で、我が国における報告では、有病率は人口100万人あたり約1.9~4.5人と推測されている¹⁾。労作時呼吸困難(36%)や気胸(43%)を初発症状とすることが多く、乳糜胸の頻度は7~12%で本症例の発症様式はまれと考えられた¹⁾²⁾。

LAMにみられる乳糜胸の発症機序として、①胸管近位部のLAM病変による閉塞あるいはLAM病変そのものに起因する胸管などからの乳糜の漏出、②胸膜リンパ組織からの漏出、③横隔膜を介した乳糜腹水の流入、といった可能性が推測されている³⁾。Kumasakaらは、LAM患者における横隔膜上のLAM病変について検討し、LAMによるリンパ管新生によって横隔膜に生じたLAM病変を介して、腹腔から胸腔への乳糜腹水の漏出を認めたと報告している⁴⁾。本症例では、胸管結紮術後も乳糜胸水の排液が続き、右横隔膜上の突出部腫瘍病変の病理組織学的所見で新生リンパ管内にD2-40陽性リンパ管内皮細胞におおわれたLAM細胞の集塊が密に存在して一部は組織表面への露出を認め、乳糜胸水中においてもD2-40陽性LAM細胞集塊の存在を認めた。このことより、右横隔膜上のLAM病変や右胸膜リンパ組織からの乳糜漏出の可能性と、Kumasakaらが提唱する、LAM細胞集塊によるLAMの進展・増殖の仮説が示唆された^{3)~6)}。

また、ソマトスタチンの合成アナログ製剤であるオクトレオチドは、主な作用機序として、消化器分泌の抑制、腸管からの脂肪吸収の抑制、内臓血流低下によるリンパ流の減少、ソマトスタチンレセプターが多く存在する血管やリンパ管内皮細胞、平滑筋に作用して血管外漏出液やリンパ液を減弱させるなどが推測されている^{7)~10)}。本症例では、後の乳糜腹水に対してはオクトレオチドの効果が認めなかったが、胸管結紮術後も持続する乳糜胸に対しては著明な効果が得られたことから、胸腔内におけるリンパ管内皮細胞と平滑筋を介したリンパ流やリンパ液の漏出を抑制する可能性も考えられた。

非外傷性乳糜胸腹水の治療として、一般的に保存的治療として中心静脈栄養下における絶食、脂肪制限食または中鎖脂肪酸食の投与や胸腔・腹腔ドレナージを行い、乳糜胸の場合には排液量によって胸膜癒着療法や薬物療法が施行される¹¹⁾¹²⁾。一方、外科的治療として胸管結紮術や瘻孔閉鎖術、腹腔・胸腔静脈シャント造設術¹³⁾があげられる。大量の乳糜排液が持続する場合には、保存的治療のみによる管理は難しく早期の外科的治療の検討が必要である。本症例では、乳糜胸は胸管結紮術や胸膜癒着療法でも効果が得られず、薬物療法としてMPAを投

与したが改善せず、オクトレオチド持続投与を施行して著明な効果が得られた。外傷性、医原性乳糜胸の場合には乳糜流出部位を同定して外科的処置が優先されるが、本症例のような内科疾患に起因する乳糜胸の場合にはオクトレオチドは選択肢の一つになりうる。

我が国において、術後または先天性乳糜胸腹水に対するオクトレオチドの有効例は報告されている^{14)~16)}が、本症例のようにLAM患者の乳糜胸水に対してオクトレオチドを持続投与し有効であった症例や、乳糜腹水にCARTを応用した症例は我々が検索しえた範囲内で報告はなかった。

今回施行したCARTは、1977年に旭メディカル(株)で開発された腹水処理システムで、肝硬変や癌性腹膜炎などに起因した難治性腹水を濾過・濃縮処理して、自己蛋白の再利用を行う方法として知られている¹⁷⁾。本症例では、乳糜腹水の貯留・排液による低蛋白血症に対してCARTを応用した。濾過・濃縮過程における器械的問題もなく、実施後も反応性に微熱を認めるのみで血算や一般生化学検査には著変を認めなかった。患者も全身症状の改善を自覚し安全に施行しえた。しかし、本法の全工程には約2時間を要し、外来管理や感染リスクを考慮すると、乳糜腹水の流出が長期継続する場合には、腹腔・胸腔静脈シャント造設術が検討されCARTは補助療法の一つとして有用と考える。

現在のところ、乳糜胸の再発や呼吸機能の悪化も認められず定期的にCARTを施行し乳糜腹水はコントロールされている。今後はLAMの肺病変や後腹膜腫瘍の変化、感染に注意深く観察していく方針である。

本稿の要旨は第102回日本呼吸器学会 北海道地方会において報告した。

謝辞：本症例に対して多くのご助言をいただきました順天堂大学医学部呼吸器内科 瀬山邦明先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 他. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査, 追跡調査および第2回目全国横断調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究 平成20年度総括・分担研究報告書 2008; 37-41.
- 2) 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日呼吸会誌 2008; 46: 425-7.
- 3) Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, et al. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. Chest 2003; 123: 623-7.
- 4) Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell cluster as a mechanism for dissemination in lymphangiomyomatosis. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1356-

- 66.
- 5) Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis in lymphangiomyomatosis: its implication in the progression of lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1007-16.
 - 6) 熊坂利夫, 瀬山邦明, 三谷恵子, 他. LAMにおけるリンパ管新生とLAM細胞の転移メカニズム. *日胸* 2006; 65: 129-41.
 - 7) Grosman I, Simon D. Potential gastrointestinal uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1061-72.
 - 8) Torrecillas G, Medina J, Diez-Marques ML, et al. Mechanisms involved in the somatostatin-induced contraction vascular smooth muscle cells. *Peptide* 1999; 20: 929-35.
 - 9) Reubi JC, Waser B, Horisberger U, et al. In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human lymphatic tissue. *Blood* 1993; 82: 2143-51.
 - 10) Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, et al. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: An immunohistochemical study. *Endocr J* 2005; 52: 605-11.
 - 11) 足立秀喜, 橋本俊夫, 小宮山学, 他. 乳糜胸で発症したリンパ脈管筋腫症の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 80-3.
 - 12) 林田美江, 藤本圭作, 久保恵嗣, 他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き. *日呼吸会誌* 2008; 46: 428-31.
 - 13) Makino Y, Shimanuki Y, Fujiwara N, et al. Peritoneovenous shunting for intractable chylous ascites complicated with lymphangiomyomatosis. *Intern Med* 2008; 47: 281-5.
 - 14) 高木真人, 岡田了祐, 青木利明, 他. オクトレオチドが有効であった食道癌術後乳糜胸の1例. *日消外会誌* 2006; 39: 164-9.
 - 15) 加藤利奈, 笹野 寛, 草間宜好, 他. オクトレオチドが有効であった小児乳び胸の2例. *ICUとCCU* 2008; 32: 161-6.
 - 16) 黒田浩彰, 川村雅文, 泉陽太郎, 他. オクトレオチドが著効した放射線が原因と考えられた遅発性難治性乳糜胸の一例. *日呼外会誌* 2009; 23: 772-6.
 - 17) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 他. 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現況 - 特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. *肝胆膵* 2003; 46: 663-9.

Abstract

A case of lymphangiomyomatosis treated for controlling intractable chylothorax and chylous ascites

Yoko Takahashi^a, Ryuji Takahashi^a, Yoko Imai^a, Hiroshi Saijo^a, Tomofumi Kobayashi^a and Tohru Mawatari^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hakodate Municipal Hospital

^bDepartment of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hakodate Municipal Hospital

A 39-year-old woman had been suspected of bronchial asthma, for which she had medicated at a local clinic. Because she was found to have massive pleural effusion on chest radiographs, she was referred to our hospital. The effused fluid obtained by thoracentesis was chylous. Chest and abdominal CT scans demonstrated multiple thin-walled cysts in both lung fields, retroperitoneal tumor, and protrusion on the right diaphragm and ascites. Lymphangiomyomatosis was confirmed by thoracoscopic biopsy. The following day after thoracic duct ligation, however, chyle leaked from the drain, and continuous intravenous octreotide infusion was instituted, which stopped the chyle leakage. Because chylous ascites increased, cell-free concentrated ascites reinfusion therapy (CART) was instituted, and chylous ascites could be maintained with good management. Therefore we should include continuous intravenous octreotide infusion and CART as attractive treatments for controlling intractable chylothorax and chylous ascites.