

●症 例

画像上散在性薄壁肺嚢胞を認め緩徐な臨床経過を示したリンパ脈管筋腫症の1例

杉崎 緑^{a,*} 榎本 達治^{a,#} 横須賀哲哉^b 林 大久生^c
牛尾 良太^{a,†} 小林 利子^b 阿部 信二^a

要旨：症例は37歳の女性。2度にわたる気胸発症を契機にリンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) と診断した。胸部CTでは、右気胸に加え、両側に2.0~3.5 cm 大の薄壁嚢胞を散在性に5つ認めた。また、この所見は約1年の経過で大きな変化を認めなかった。病理組織学的検索では、LAMとして典型的所見を示す部分とともに、リンパ管が乏しく、毛細血管の介在が目立ち、 α -SMA, VEGF-D が陰性のLAMとしては非典型的な部位が含まれた。本症例は、リンパ管新生能が乏しいLAMと考えられた。

キーワード：リンパ脈管筋腫症, 気胸, 肺嚢胞, リンパ管新生

Lymphangiomyomatosis, Pneumothorax, Lung cyst, Lymphangiogenesis

緒 言

リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は、生殖可能年齢の女性に好発するまれな疾患で、異常な平滑筋様細胞が肺や体軸リンパ系で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う腫瘍性疾患である¹⁾。LAMの特徴的な高分解能CT所見は、正常肺に囲まれた厚さのほぼ均一な薄壁嚢胞であり²⁾³⁾、速さには個人差があるものの進行性に嚢胞の数が増加するとされている⁴⁾。今回我々は、嚢胞数が少なく、非典型的画像所見を呈し進行の遅いLAMの1例を経験したので、組織学的検索をふまえて報告する。

症 例

患者：37歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：X-1年10月初旬，歩行中に右胸痛が出現したが，約15分で改善した。その後，体位により少し痛みを感じたが，1週間程度で改善した。同年11月12日

職場の健康診断で，胸部X線異常陰影を認め，11月15日東京都立広尾病院外科を初診した。胸部X線右上気胸と診断され，自宅安静を指示された。11月22日に再診し，右肺は拡張していたが，胸部CT上，肺内に多発嚢胞性病変を認め，同日呼吸器科紹介となった。他の身体所見に異常はなく，血液検査上も炎症などを示す所見もなかったため，本人に続発性気胸と考えられること，気胸を再発する可能性があること，次回気胸を再発した場合には精査が必要なことを説明し，無治療経過観察の方針とした。その後，特に自覚症状はなかった。X年11月24日右肩から側腹部に疼痛を認めた。息切れはなく，約2週間で改善した。12月初旬から乾性咳嗽が出現し，12月19日呼吸器科再診。胸部X線右上気胸再発の診断で，同日入院となった。

既往歴：アレルギー性鼻炎，爪白癬。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 3本/日×9年 (22~30歳)，アルコール 機会飲酒，サワガニ・モズクガニ・生肉などの摂取歴なし。

最終月経：11月13~19日，11月24日から不正性器出血が続いている。

職業：事務職。

粉塵吸入歴：なし。

アレルギー歴：ヨード系造影剤で血圧低下。

入院時現症：身長165 cm，体重48 kg，体温37.3℃，血圧106/64 mmHg，心拍数67/min・整，SpO₂ 98% (室内気)，胸部聴診上呼吸音清，副雑音なし。表在リンパ節触知せず，皮膚異常なし。

入院時の血液・生化学検査：血清IgEが534 IU/ml，

連絡先：榎本 達治

〒247-0056 神奈川県鎌倉市大船6-2-24 (現所属)

^a 東京都立広尾病院呼吸器科

^b 同 外科

^c 順天堂大学医学部人体病理病態学

* 現 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

現 大船中央病院呼吸器内科

† 現 横浜市立大学付属病院呼吸器内科

(E-mail: enomoto@nms.ac.jp)

(Received 6 Aug 2013/Accepted 18 Nov 2013)



図1 入院時胸部CT. 右気胸を認める. 右S3に3.5 cm大, 左S3に3.0 cm大, 右中間気管支幹に接して2.0 cm大, 右S8に3.0 cm大, 右S10に2.0 cm大の薄壁嚢胞を認める. これらの嚢胞はいずれも胸膜に接している.

血清CA 125が55.2 U/mlと軽度上昇を認める以外に, 明らかな異常は認められなかった. 血液ガスは, 室内気, 安静臥位で, pH 7.4, PaCO₂ 43.3 Torr, PaO₂ 93.3 Torr, HCO₃⁻ 26.2 mmol/Lであった.

胸部X線写真: 右気胸を認めた.

胸部CT (図1): 右気胸を認め, 右S3に3.5 cm大, 左S3に3.0 cm大, 右中間気管支幹に接して2.0 cm大, 右S8に3.0 cm大, 右S10に2.0 cm大の薄壁嚢胞を認めた. いずれの嚢胞も胸膜に接していた. これらの病変は, 初診時 (X-1年11月) のCTと比べて, 嚢胞の数や形に変化はなく, ごく軽度の増大傾向を認めるのみであった.

入院後経過: 右気胸再発と診断して同日入院とし, 胸腔ドレナージを施行した. 翌日にはair leakは消失し, 肺の拡張がみられたが, 多発肺嚢胞の精査が必要と考え, 12月26日胸腔鏡下肺部分切除 (肺生検) を施行した. 肺尖は広範に癒着が認められた. 術中に気胸の責任病変

と同定された右S8の嚢胞を切除し, その他の嚢胞性病変は再生酸化セルロースシート (サージセル[®]) で被覆した. 横隔膜病変は認められなかった. 経過良好で, 術後2日目に胸腔ドレイン抜去, 術後3日目に退院した.

病理組織所見 (図2): 肺胞構造はおおむね保たれているものの, 一部で肺胞領域に細胞成分が増殖し芋虫状を呈する部分を認めた. 同部では既存の構造は破壊され, 部分的に嚢胞形成を伴っていた. 増殖する細胞は弱好酸性の胞体と, 楕円形~卵円形の核および小型の核小体を有する紡錘形細胞であり, 嚢胞形成部では, 胸膜にも同様の紡錘形細胞が増殖していた. 細胞増殖巣内に毛細血管の介在が目立つ部位が多くみられた. 肺胞領域の一部の紡錘形細胞増殖巣内において, 新生リンパ管腔によるスリット状間隙がみられた. 病変内では, 肺胞隔壁あるいは胸膜の弾性線維はほとんど消失していた. 免疫染色では, 病変の95%程度は, ER (+), PgR (+), α -SMA (-), desmin (+), calponin (-), caldesmon (+), HHF35 (+), HMB45 (+), CD63 (+), MITF (+), VEGF-D (-), VEGF-A (+), pS6 (+), TFE3 (-), CD10 (-)を示したが, リンパ管新生により, 紡錘形細胞増殖巣内にスリット状間隙がみられる5%程度の領域では, ER (+), PgR (+), α -SMA (+), desmin (+), calponin (+), caldesmon (+), HHF35 (+), HMB45 (+), CD63 (+), MITF (+), VEGF-D (+), VEGF-A (+), pS6 (+), TFE3 (-), CD10 (-)であり, VEGF-D陽性細胞のほぼすべてが α -SMA陽性を示した.

以上より, LAM, histology score-1の病理診断を得た.

また, 本症例において, 結節性硬化症を疑う所見はなく, sporadic LAMと診断した. また, 肺外病変は認められなかった. なお, 不正性器出血については, 子宮頸管にポリープを認め摘出したが, 組織所見は子宮内頸ポリープでありLAMとは関連のないものと判断した.

X+2年7月の現在, 気胸の再発なく, 画像上も変化が認められない.

考 察

LAMの自然経過には多様性があることが報告されている⁵⁾⁶⁾. 本症例は, 低酸素血症なく, LAM重症度分類³⁾ではI度, LAM histology score (LHS)-I⁷⁾と判断できる. 本症例の初発症状は2度にわたり発症した気胸であった. 気胸はLAMの主要な初発症状の一つであり, また, しばしば再発を繰り返すことが知られている. LAMの全国調査では, 264例中100例 (41%)の初発症状が気胸であり, また, 平均年齢40.4歳の調査時において約7割に気胸治療歴を有し, 気胸回数の平均は3.7回と報告されている⁶⁾⁸⁾.

LAMの特徴的なCT所見は, 境界明瞭な薄壁を有す

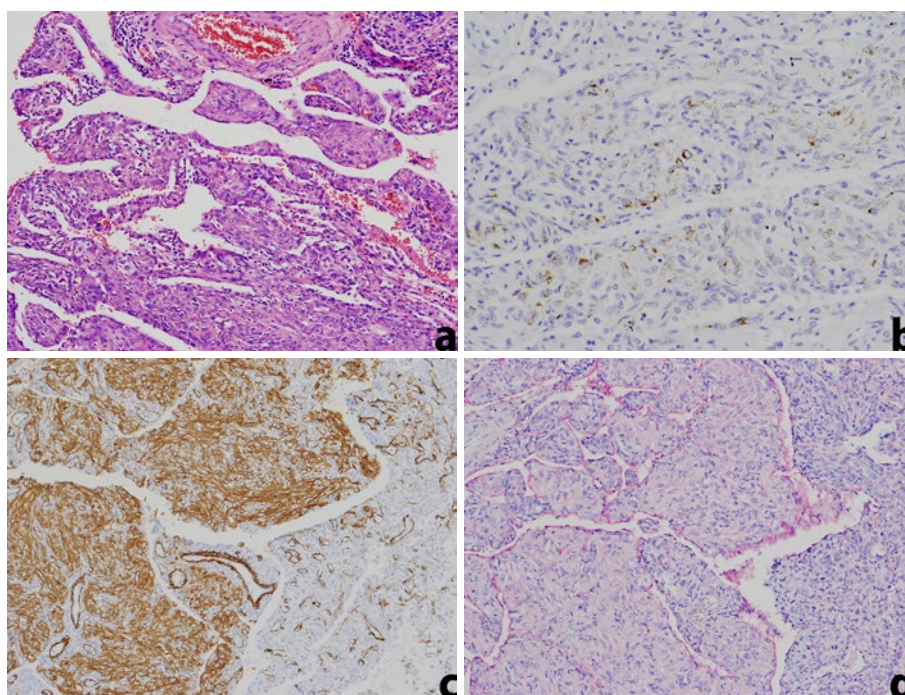


図2 病理組織像. (a) hematoxylin-eosin 染色. スリット状間隙を伴いながら紡錘形細胞 (LAM 細胞) が増殖している. (b) HMB45 染色. 紡錘形細胞の一部は HMB45 陽性である. (c) α -SMA 染色. SMA 陽性紡錘形細胞とともに, SMA 陰性紡錘形細胞の混在をみる. SMA 陰性細胞増殖巣内では血管平滑筋が SMA 陽性を呈している. (d) VEGFR-3 染色. スリット状間隙は VEGFR-3 陽性細胞により被覆されている.

る嚢胞が、両側性、上～下肺野びまん性あるいは散在性に、比較的均等な分布で、正常肺野内に認められ、嚢胞の大きさは通常 2～5 mm であるが、25～30 mm 大になることもあるとされている²⁾³⁾。気胸歴を有する LAM 症例では気胸歴のない症例に比して嚢胞径が大きい傾向が示唆されている⁹⁾。また、LAM では、ゆっくりと進行する軽症例では、その速さには個人差があるが、初診時に嚢胞の数が少ない症例でも、進行性に嚢胞は徐々に拡大し、肺内に新たな嚢胞が形成されるため、嚢胞に大小不同が認められるとされている⁴⁾。本症例の CT 所見は、類円形の多発嚢胞であるが、同定できるのは 5 つで、いずれも胸膜に接する 2.0～3.5 cm 大の嚢胞であり、肺の中間層や内層には存在しない。肺尖には認められないものの、ブラ・ブレブをも疑う所見であった。さらに、嚢胞個々の大きさが比較的大きくそろっていること、診断に至る約 1 年の経過、その後約 1 年半においても画像上変化がほぼ認められないことから、あたかも進行が停止しているかのように見える。

本症例は組織学的に、スリット状間隙形成の目立つ部位は LAM として比較的典型的組織像である。その他の病変部は、弾性線維の消失を伴いながら肺組織破壊を来し嚢胞形成を示すという組織学的特徴、ホルモンレセプ

ター、メラノーマ関連抗原、筋系のマーカーの一部が陽性を示すという免疫組織学的特徴は LAM に合致するが、リンパ管が乏しく、毛細血管の介在が目立つという組織学的特徴および α -SMA、VEGF-D が陰性という免疫組織学的所見は、LAM としては非典型的である。LAM 細胞は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF-C、VEGF-D) が発現しており、これらを介したリンパ管新生能が、病態の進行に関与していると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。本症例は、通常みられる LAM に比し、リンパ管新生能が乏しい LAM 細胞が病変の主体を形成していると推測され、このことが、あたかも進行が停止しているかのように見える本症例の臨床像を、反映している可能性が示唆された。

本症例は、多様性に富む LAM 症例の経過の 1 型を示すものと考えられ報告した。

謝辞：本症例の検索にご指導いただいた、順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 瀬山邦明先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) McCormack FX. Lymphangiomyomatosis A clinical update. *Chest* 2008; 133: 507-16.
- 2) Seaman DM, et al. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 1305-11.
- 3) 林田美江, 他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. *日呼吸会誌* 2008; 46: 425-7.
- 4) 林田美江, 他. 特定疾患治療研究事業対象疾患リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. *日呼吸会誌* 2011; 49: 67-74.
- 5) Seyama K, et al. Longitudinal follow-up study of 11 patients with pulmonary lymphangiomyomatosis: Diverse clinical courses of LAM allow some patients to be treated without anti-hormone therapy. *Respirology* 2001; 6: 331-40.
- 6) Hayashida M, et al. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523-30.
- 7) Matsui K, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479-84.
- 8) 林田美江. LAM の疫学・病像. *呼吸と循環* 2010; 12: 1211-6.
- 9) Steagall WK, et al. Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L800-8.
- 10) Kumasaka T, et al. Lymphangiogenesis in lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 2008: 1007-16.
- 11) 熊坂利夫. リンパ脈管筋腫症 (LAM) の病理と病態. *呼吸* 2009; 28: 679-88.

Abstract

A case of lymphangiomyomatosis with atypical radiological features and slow progression

Midori Sugisaki^{a,*}, Tatsuji Enomoto^{a,#}, Tetsuya Yokosuka^b, Takuo Hayashi^c,
Ryota Ushio^{a,†}, Toshiko Kobayashi^b and Shinji Abe^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

^bDepartment of Surgery, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

^cDepartment of Human Pathology, Juntendo University School of Medicine

*Present address: Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

#Present address: Department of Respiratory Medicine, Ofuna Chuo Hospital

†Present address: Department of Respiratory Medicine, Yokohama City University Hospital

A 37-year-old female was admitted because of recurrent pneumothorax. Chest CT showed right pneumothorax and 5 thin-wall cysts 2.0–3.5 cm in diameter. These findings had been almost stable for one year. A histopathological examination revealed typical findings of lymphangiomyomatosis (LAM) with an atypical area that showed a few lymphatic vessels and prominent capillaries and was also negative for α -SMA and VEGF-D. This case is thought to be a rare LAM lacking in lymphangiogenesis.