

●症 例

シロリムスにより難治性乳糜胸腹水が制御できたリンパ脈管筋腫症の1例

山内 浩義 坂東 政司 吉住 直子
古川原春菜 山沢 英明 杉山幸比古

要旨：症例は50歳，女性．腹痛を主訴に近医を受診し，胸腹部CTにて肺野の多発薄壁嚢胞および胸腹部リンパ節腫大を認めた．開腹下で傍大動脈領域のリンパ節を生検し，平滑筋様細胞の増生を認め，肺野所見と合わせてリンパ脈管筋腫症と臨床診断された．術後から難治性乳糜胸腹水が出現したため，当科を紹介受診した．入院後腹水穿刺排液およびシロリムスの内服を開始し，投与9日目から胸水は著明に減少した．以後も胸腹水の再貯留を認めていないことから，シロリムスがリンパ脈管筋腫症に伴う難治性乳糜胸腹水に対して著効したと考えられた．

キーワード：リンパ脈管筋腫症，シロリムス，難治性乳糜胸腹水

Lymphangiomyomatosis, Sirolimus, Refractory chylous pleural effusions and ascites

緒 言

リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は主として妊娠可能な若年女性に発症する稀少疾患であるが，診断時に乳糜胸水や腹水を合併することがあり，時に胸腹水の制御に難渋することもある．シロリムス (sirolimus) は，LAMに対する分子標的薬として我が国では2014年7月に薬事承認され，12月から販売が開始された．しかし，LAMの臨床経過や合併症は個々の症例でさまざまであり，シロリムスを投与すべき患者群についていまだ一定の基準はない．

今回我々は，腹部リンパ節生検後に出現し，制御困難であった難治性乳糜胸腹水治療に対してシロリムスが著効した1例を経験したので報告する．

症 例

患者：50歳，女性．

来院時主訴：咳嗽，労作時呼吸困難．

既往歴：特記すべきことなし．妊娠出産歴なし．50歳で閉経．

家族歴：父 糖尿病，母 卵巣痛．

喫煙歴：なし．

飲酒歴：なし．

現病歴：約4ヶ月前に腹痛を認めたため近医を受診し，その際に施行した単純CTで肺野に多発薄壁嚢胞を認め，胸腹部傍大動脈領域と腸骨動脈周囲に最大径3cmの10個前後のリンパ節腫大を認めた．同院にて開腹リンパ節生検を施行し，病理像で平滑筋様細胞 (LAM細胞) の増生を認めた．そのため肺野の多発性薄壁肺嚢胞はLAMによるものと臨床診断した．その数日後，大量の胸腹水貯留が出現し，頻回に胸水および腹水穿刺を施行 (計13,000 ml) したが胸腹水の制御ができず，咳嗽および労作時呼吸困難も認めたため，術後43日目に当科に転院となった．

初診時現症：身長155.4 cm，体重60.1 kg (1ヶ月で4 kg増加)，body mass index (BMI) 24.9 kg/m²，体温36.6°C，脈拍82/min・整，血圧95/61 mmHg，呼吸数18/min，SpO₂ 96% (室内気)．チアノーゼなし，表在リンパ節触知せず，ばち状指なし，結節性硬化症を示唆する皮膚所見および神経学的所見なし．肺野は両側下肺野で呼吸音減弱を認めるがラ音は聴取せず．腹部は全体的に膨隆し波動を触知する．腸蠕動音亢進減弱なし．下腿浮腫なし．

初診時検査成績 (表1)：血算は正常範囲内であり，生化学検査では低蛋白血症，低アルブミン血症およびC反応性蛋白 (CRP) 上昇を認めた．腹水の外観は赤白色で混濁しており，トリグリセリド (TG) が789 mg/dlと高値であった．アデノシンデアミナーゼ (ADA) は9.9 IU/Lで，細菌培養が陰性であったことから感染の否定ができ，腹水中のTG>110 mg/dlを満たしたことから乳糜腹

連絡先：山内 浩義

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学呼吸器内科

(E-mail: hiroyoshi.yamauchi@gmail.com)

(Received 6 Oct 2015/ Accepted 22 Dec 2015)

表 1 来院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Ascites	
WBC	5,800/ μ l	TP	5.6 g/dl	色調	赤白
Neu	71.2%	Alb	2.7 g/dl	細胞数	1,500個/ mm^3
Eos	3.5%	BUN	12 mg/dl	細胞分画	
Baso	0.9%	Cr	0.64 mg/dl	好中球	18%
Mono	7.9%	UA	4.7 mg/dl	リンパ球	59.5%
Lym	16.5%	T-Bil	0.37 mg/dl	マクロファージ	15%
RBC	389×10^3 / μ l	AST	14 IU/L	TP	3.2 g/dl
Hb	11.4 g/dl	ALT	8 IU/L	LDH	107 IU/L
Hct	34.6%	LDH	170 IU/L	T-chol	70 mg/dl
Plt	43.3×10^3 / μ l	Na	139 mEq/L	TG	789 mg/dl
		K	4 mEq/L	ADA	9.9 IU/L
		Cl	104 mEq/L	Culture	negative
		Ca	8.3 mg/dl		
Blood gas analysis (room air)		CRP	1.79 mg/dl	Pulmonary function test	
pH	7.439	T-chol	176 mg/dl	FVC	2,980 ml
PaCO ₂	37.1 Torr	TG	135 mg/dl	%FVC	108%
PaO ₂	67.5 Torr	HDL-chol	31 mg/dl	FEV ₁	2,100 ml
HCO ₃ ⁻	24.6 mmol/L	KL-6	114 U/ml	FEV ₁ /FVC	70.5%
BE	0.6 mmol/L	BNP	12.8 pg/ml	%DL _{co}	54.6%
				%DL _{co} /VA	65.2%



図 1 胸部X線写真. 両側胸水 (右>左) 貯留を認めた.

水と診断した. 動脈血液ガス分析では PaO₂ の軽度低下を認めた. 肺機能検査では中等度の拡散障害を認めた.

初診時胸部画像所見: 胸部 X 線写真 (図 1) では両側胸水 (右>左) 貯留を認めた. 胸腹部単純 CT (図 2) では, 肺野にびまん性多発薄壁嚢胞を認めた. また両側胸水 (右>左) と腹水の貯留を認めた. 傍大動脈領域を中心に腹部リンパ節の腫脹を認めたが, 腎血管筋脂肪腫は認めなかった.

病理所見 (前医で施行された腹部リンパ節切除組織) (図 3): hematoxylin-eosin (HE) 染色で血管やリンパ管周囲を囲むように増生した紡錘形~類上皮様形態の平滑筋様細胞と脂肪細胞を認めた. 抗 HMB45 抗体, 抗

α -smooth muscle actin, 抗 estrogen receptor 抗体, 抗 progesterone receptor 抗体はいずれも陽性であった.

入院後経過: 入院後, 低脂肪食 (脂質 20 g/日) を開始し, 利尿薬を投与したが胸腹水は減少せず, 入院 25 日目からシロリムス 1 mg/日の内服を開始した. 内服 9 日目から胸水貯留の改善を認め, 体重減少 (60 kg から 54 kg へ低下) も認めた. また咳嗽や労作時呼吸困難および腹部膨満も改善した. シロリムスによる副作用として内服 11 日目から口内炎を認め, 半夏瀉心湯の含嗽やトリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetone) の口腔用貼付剤および軟膏で改善した. 内服 15 日目から右肘正中から尺側にかけて軽度の皮疹を認め, 保湿剤やアダパレン (adapalene) などの外用薬で改善した. シロリムスの減量・中止をせず入院 42 日目 (シロリムス内服 18 日目) に退院したが, 内服 60 日目から高コレステロール血症を認め, ロスバスタチン (rosuvastatin) の内服で改善した. 内服 9 ヶ月目においてシロリムスによる副作用のコントロールは良好である.

腹水については, 退院直前に残存していた腹水のドレナージを本人が希望したため, 手動的に乳糜腹水 3,500 ml をドレナージした. その後, 内服 4 ヶ月目の胸腹部単純 CT (図 4) で胸腹水は消失し, 肺嚢胞やリンパ節腫大は変化を認めなかった. 内服 9 ヶ月目においても, 胸腹水の再貯留は認めていない.

考 察

今回我々は, 腹部リンパ節生検後に出現した難治性胸

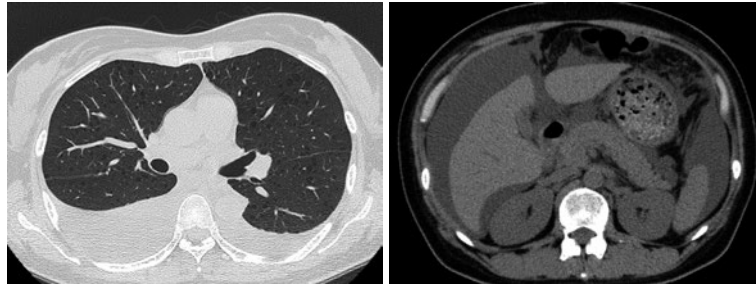


図2 胸腹部単純CT. 肺野にびまん性に多発薄壁嚢胞を認め、右優位の両側胸水と腹水の貯留を認めた.

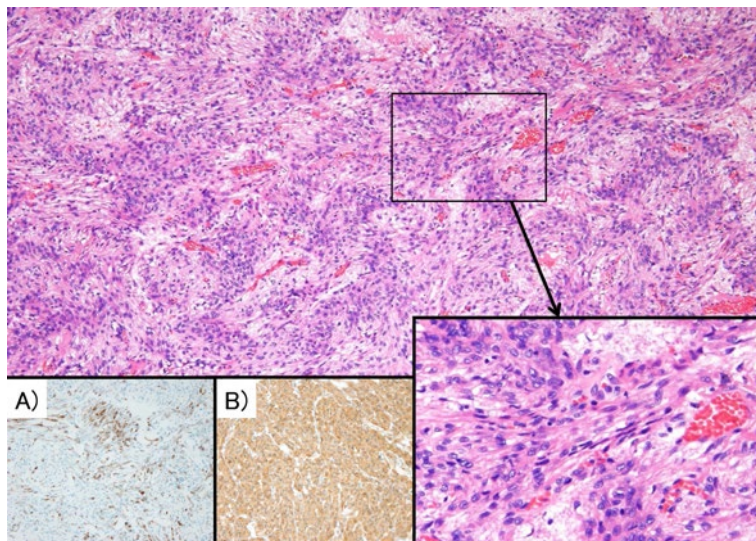


図3 腹部リンパ節切除組織のHE染色. 血管やリンパ管周囲を囲むように増生した紡錘形～類上皮様形態の平滑筋様細胞と脂肪細胞を認めた. 抗HMB45抗体(A), 抗 α -smooth muscle actin (B)は陽性であった.

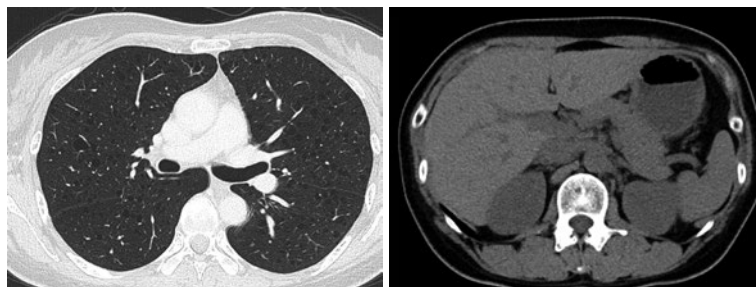


図4 シロリムス開始から4ヶ月目の胸腹部単純CT. 胸腹水の再貯留を認めなかった.

腹水を伴うLAMの1例を経験した. LAMは、2003年度より厚生労働省難治性疾患克服研究事業の対象疾患の一つとして指定され、呼吸不全に関する調査研究班において全国疫学調査が開始された. 2006年度の第2回全国疫学調査集計では、LAMの診断時に胸水および腹水が

約8%合併したと報告されており¹⁾、これらのなかには乳糜も含まれている. LAMにおける乳糜胸腹水は、増殖したLAM細胞がリンパ路を障害し、乳糜瘻が発生するものと考えられており、血性乳糜を呈する場合もある²⁾. 乳糜腹水は、①腹腔内ドレーンや腹腔穿刺により乳白色

の排液を認める, ②感染が否定される, ③腹水中 TG > 110 mg/dl を満たす, の 3 項目をいずれも満たす場合とする診断基準が報告されており³⁾, 本症例ではこの基準を満たしたことから乳糜胸水と診断した. また腹水量の増減と一致して胸水の増減を認めたことから, 臨床的に乳糜胸水と考えた. 本症例では, 当院受診の約 4ヶ月前に腹痛を自覚し, 前医で施行した単純 CT 検査では明らかな胸腹水貯留は認めていなかったが, 診断目的の開腹リンパ節生検が施行された後に乳糜胸腹水貯留を認めた.

LAM の治療として, これまでにホルモン療法, 気管支拡張薬療法, 呼吸リハビリテーションおよび酸素療法などが行われてきた⁴⁾. また乳糜胸に対する治療としては, まず脂肪制限食の指導が推奨されているが, 本症例では食事や生活の指導, 利尿薬などによる治療で乳糜胸腹水の制御ができなかった. 合計 13,000 ml のドレナージによって, 低アルブミン血症を認めた状況で当科へ紹介となった. 従来の治療で乳糜胸腹水の制御ができなかったことから, シロリムスを個人輸入し, 1 mg/日 で治療を開始した. また 2014 年 12 月からは保険診療にてシロリムスによる治療を継続した. シロリムスの治療効果は, 2008 年の CAST 試験において, 血管筋脂肪腫の縮小および肺活量や 1 秒量の改善を認めたと報告され⁵⁾, 2011 年の第 III 相国際共同臨床試験 (MILES 試験) において, シロリムス投与後 12ヶ月間の肺活量および 1 秒量の, ベースラインからの悪化を抑制することが示された⁶⁾. 国内では, MLSTS 試験の中間報告結果を経て 2013 年 10 月に製造販売承認申請がなされ, 2014 年 7 月に薬事承認された⁷⁾. LAM に伴う乳糜胸腹水に対するシロリムスの効果について, Taveira-DaSilva ら⁸⁾ は, 12 例の乳糜胸腹水 (胸腹水 7 例, 胸水のみ 4 例, 腹水のみ 1 例) における治療効果を検討し, 胸膜癒着術を施行した 11 例のうち, 胸水が制御できたのは 1 例のみで, 胸膜癒着術でコントロールができなかった 10 例に対してシロリムスを投与したところ 9 例で治療開始から 410 ± 111 日目に胸水が消失した, と報告している. また腹水貯留を認めた 8 例は, 全例でシロリムスの投与により腹水が消失したことから, シロリムスは LAM に伴う難治性胸腹水に対して効果があると結論づけている. 本症例では, 乳糜胸腹水の発症後, 従来の内科的治療および胸腹水ドレナージで効果が得られず, 乳糜胸腹水のコントロールはきわめて不良であった. しかし 1 mg/日の少量シロリムス内服後から胸腹水は徐々に減少し, 退院から 9ヶ月が経過した時点でも胸腹水の再貯留は認めていない. Ando ら⁹⁾ は, LAM に合併した 3 例の乳糜胸腹水に対する少量シロリムスの治療効果について, 2 例の乳糜胸水が完全

に消失し, 腹水も減少したと報告している.

シロリムスによる副作用としては, 間質性肺疾患, 感染症, 消化管障害, 皮膚障害, 脂質異常症などが重要であり, 本症例においても口内炎, 顔面の皮疹および脂質異常症を認めたが, いずれも対症療法を行うことで制御でき, シロリムスの減量・中止をせずに内服継続中である. 今後のシロリムスを継続する期間や内服量については, 症状や肺機能の推移, シロリムスに伴う副作用の経過などを総合的に評価して判断していく予定である.

難治性乳糜胸腹水に対しシロリムスが著効した LAM の 1 例を経験したので報告した. 乳糜胸腹水を合併した LAM では, シロリムスの有効性が期待できる可能性がある.

謝辞: 稿を終えるにあたり, 本症例についてご指導賜りました当病院病理診断部病理診断科 田中 亨先生, 仁木利郎先生に深謝申し上げます.

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) 林田美江, 他. 特別報告 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.
- 2) Takagi Y, et al. A pleuro-peritoneal communication through the diaphragm affected with lymphangiomyomatosis. Intern Med 2010; 49: 439-45.
- 3) 黒田新士, 他. 肝臓切除術後乳糜腹水症例の検討. 日消外会誌 2006; 39: 631-6.
- 4) 林田美江, 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.
- 5) Bissler JJ et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. N Engl J Med 2008; 358: 140-51.
- 6) McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1595-606.
- 7) 瀬山邦明, 他. リンパ脈管筋腫症 (LAM). 呼吸と循環 2015; 63: 331-9.
- 8) Taveira-DaSilva AM, et al. Changes in lung function and chyloous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. Ann Intern Med 2011; 154: 797-805.
- 9) Ando K, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. Respir Investig 2013; 51: 175-83.

Abstract**A case of lymphangioleiomyomatosis with refractory chylous pleural effusions and ascites that was treated with sirolimus**

Hiroyoshi Yamauchi, Masashi Bando, Naoko Yoshizumi, Haruna Kogawara,
Hideaki Yamasawa and Yukihiro Sugiyama
Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

A 50-year-old woman with a chief complaint of abdominal pain presented at another hospital. She showed numerous thin-walled lung cysts and abdominal lymphadenopathy on computed tomography. A biopsy of abdominal lymph nodes was performed at the other hospital, and she was diagnosed as angiomyolipoma. Lastly she was diagnosed as lymphangioleiomyomatosis. After a biopsy of abdominal lymph nodes, she had considerable chylous pleural effusions and ascites accumulation. She was treated with a fat-restricted diet and drainage; however, the chylous pleural effusions and ascites were refractory. After she was transferred to our hospital, we began sirolimus therapy with 1 mg/day. Nine days after beginning sirolimus, the chylous pleural effusions and ascites were reduced immediately. Mild stomatitis, rash, and hyperlipidemia were complications resulting from the sirolimus treatment, but we could control these complications. She has currently received sirolimus treatment for approximately 9 months, and the chylous pleural effusions and ascites have not recurred. In this case, sirolimus treatment resulted in the cessation of frequent drainage of uncontrolled pleural effusion and ascites.