

●特別報告

リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準

林田 美江¹⁾ 久保 恵嗣¹⁾ 瀬山 邦明²⁾ 熊坂 利夫³⁾井上 義一⁴⁾ 北市 正則⁵⁾ 審良 正則⁶⁾

厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班*

要旨：肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangioleiomyomatosis, pulmonary LAM) は、平成 15 年度から厚生労働省、難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定され、呼吸不全に関する調査研究班において、本診断基準作成小委員会を中心として、平成 17 年度に LAM 診断基準作成に至った。なお、LAM は全身性疾患であり、診断を行う上でもそのような認識が不可欠であることから、本診断基準では pulmonary LAM ではなく LAM として記述した。LAM は女性に好発する稀な疾患であり、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ管等で増殖し、肺では多発性の嚢胞を発生させる^{1)~7)}。組織診断は特に早期症例には重要であることを指摘する一方、進展期では肺 HRCT の特徴的な嚢胞所見と臨床所見の組み合わせから臨床診断ほぼ確実とした。ただし、HRCT での特徴的な所見は信頼性のあるものと報告されている一方で⁸⁾、鑑別困難な画像を呈することも指摘されており⁹⁾、鑑別診断として挙げた疾患の除外が必要である。

キーワード：リンパ脈管筋腫症、診断基準、病理診断、臨床診断、鑑別診断

Lymphangioleiomyomatosis, Diagnostic criteria, Pathologic diagnosis,
Clinical diagnosis, Differential diagnosis

I. 主要事項

(1) 年齢と性別

通常、生殖可能年齢の女性に発症する。閉経後の女性に診断される場合もある。結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) に合併する LAM は、稀に男性にもみられる。

(2) 主要症状および臨床所見

LAM は早期例では無症状のこともあるが、労作性呼吸困難、気胸に伴う胸痛、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多い。稀に胸郭外症状で発症することもある。

(2)-1 胸郭内病変による症状および所見

労作性呼吸困難 (74%)*

気胸 (53%)

咳 (32%)

痰 (少量) (21%)

血痰 (8%)

乳糜胸水 (7%)

(2)-2 胸郭外病変による症状および所見

乳糜腹水 (5%)

後腹膜腔～骨盤腔のリンパ脈管筋腫 (lymphangioleiomyoma) や腎血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) に伴う諸症状

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

¹⁾信州大学医学部内科学第一講座

²⁾順天堂大学医学部呼吸器内科

³⁾同 病理学第一講座

⁴⁾国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部

⁵⁾同 研究検査科

⁶⁾同 放射線科

*西村正治 (北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野)、佐久間聖仁 (女川町立病院)、栗山喬之 (千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学)、赤柴恒人 (日本大学医学部呼吸器内科)、石坂彰敏 (慶應義塾大学医学部呼吸器内科)、長瀬隆英 (東京大学医学部附属病院呼吸器内科)、永井厚志 (東京女子医科大学第一内科学講座)、三嶋理晃 (京都大学大学院医学研究科呼吸器内科)、友池仁暢 (国立循環器病センター)、坂谷光則 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)、木村弘 (奈良県立医科大学内科学第二講座)、大井元晴 (互恵会大阪回生病院睡眠医療センター)、福原俊一 (京都大学大学院医学研究科医療疫学分野)、山谷陸雄 (東北大学病院老年科)、谷口博之 (公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科)、丸山雄一郎 (JA 長野厚生連小諸厚生総合病院放射線科)

(受付日平成 20 年 1 月 10 日)

(腹部膨満感、腹痛・腹部違和感、下肢のリンパ浮腫、血尿など)

*カッコ内は厚生労働省LAM全国疫学調査(平成15~16年)による診断時における症状および所見の頻度。

(3) 検査所見

(3)-1 胸郭内病変

①胸部単純エックス線写真：軽症例では異常を検出し得ないことがある。

- 網状粒状影、スリガラス影などの間質性陰影(慢性型の間質性肺炎と異なり肺容積の減少はない)
- 肺過膨張、肺野の透過性亢進、血管影の減少
- 気胸(稀に両側性)
- 胸水貯留

②胸部CT：高分解能CT撮影(スライス厚1~2mm)が推奨される。

a. 境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(数mm~1cm大が多い)が、両側性、上~下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH)病変に相当して辺縁のはっきりしない小粒状影が認められることがある。

- 気胸
- 胸水貯留
- 縦隔リンパ節腫大
- 胸管の拡張

③呼吸機能検査：早期の症例では異常を認めないこともある。FEV_{1.0}およびFEV_{1.0}/FVC, D_{Lco}の低下, RVおよびTLCの増加がみられる。なお, D_{Lco}の低下は病初期から高頻度に検出される。

(3)-2 胸郭外病変：腹部~骨盤部画像検査で以下を認める場合がある

a. 腎血管筋脂肪腫

(血管筋脂肪腫(angiomylipoma, AML)は、稀に肝などにみられることもある)

b. 後腹膜~骨盤腔のリンパ節腫大(lymphangiomyoma)

c. 腹水貯留

(3)-3 血液・生化学的検査

血清ACE上昇を認める場合があるが、診断に有用な検査項目は知られていない。

(4) 病理組織学的所見

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞(LAM細胞)の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺(嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など)、体軸リンパ節(肺門・縦隔、後腹膜腔、

骨盤腔など)に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(4)-1 LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形~類上皮様形態を呈し、②核は類円形~紡錘形で、核小体は0~1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見

LAM細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA)抗体、抗HMB45抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)、抗estrogen receptor (ER)抗体、抗progesterone receptor (PR)抗体などに陽性を示すが、LAM細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。特にLAM細胞に特異的な抗HMB45抗体の陽性率は低く、HMB45陽性のLAM細胞を検出できない場合もしばしばある。

(4)-2 LAM細胞の病理学的診断基準

病理診断確実：(4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(+)

病理診断ほぼ確実：(4)-1-①+(4)-1-②のHMB45(-)だが α -SMA(+)+ER(+)+PR(+)

(5) 鑑別すべき疾患

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

ブラ、ブレブ

COPD(慢性閉塞性肺疾患)

ランゲルハンス細胞組織球症(ヒストオサイトーシスXの中で肺好酸球性肉芽腫症)

シェーグレン症候群に伴う肺病変

リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)

アミロイドーシス(嚢胞性肺病変を呈する場合)

空洞形成性転移性肺腫瘍

II. 診断基準

1 組織診断確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断確実、(5)をすべて除外できる。

2 組織診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)があり、無症状(胸部検診異常影)あるいは(2)のいずれかの項目があり、(4)の病理診断ほぼ確実、(5)をすべて除外できる。

3 臨床診断ほぼ確実例

I. 主要事項の(1)および(2)のいずれかの項目があり、(3)-1-②-aがあり、(5)をすべて除外できて、次のうちいずれかを認めるかまたは合併するもの。

i) (3)-1-③のいずれかの呼吸機能検査項目における異常値

ii) (3)-2-aの画像診断あるいは病理診断

- iii) (3)-2-b の画像診断
- iv) 結節性硬化症の確実な臨床診断

III. 参考事項

1) LAM は特徴的な臨床像が揃っている場合臨床診断可能であるが、病理による確定診断をめざして生検を行うことが推奨される。

2) 胸部単純エックス線写真は検出感度が低く、軽症の症例では異常を検出し得ない。LAM の肺病変の有無の判定には高分解能 CT 撮影が必要である。

3) 女性で、喫煙歴のない、あるいは喫煙歴の軽度である若年性 COPD では LAM である可能性を考慮すべきである。

IV. 臨床病型

結節性硬化症 (TSC)* の合併の有無により、以下の 2 病型に分類する。

1. 孤発性リンパ脈管筋腫症 sporadic LAM
2. TSC 合併のリンパ脈管筋腫症 TSC-LAM

*TSC の診断は、難病情報センター http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/024_i.htm、あるいは Roach ER et al. J Child Neurol 13: 624-628, 1998 に準じる。

V. 重症度分類

LAM は全身性疾患であり多様な病像を呈する。LAM の重症度を包括的に示すことは困難であるため、予後に最も関係する肺 LAM の重症度の目安を示す。

| | 安静時動脈血ガス (PaO ₂) | 6 分間歩行時の SpO ₂ ** |
|-------|------------------------------------|------------------------------|
| I 度 | 80Torr ≤ PaO ₂ | |
| II 度 | 70Torr ≤ PaO ₂ < 80Torr | 90% 未満の場合は III 度にする |
| III 度 | 60Torr ≤ PaO ₂ < 70Torr | 90% 未満の場合は IV 度にする |
| IV 度 | PaO ₂ < 60Torr | 測定不要 |

**危険な場合は測定不要

引用文献

- 1) Johnson SR. Lymphangiomyomatosis. Eur Respir J 2006; 27: 1056—1065. Review.
- 2) Kelly J, Moss J. Lymphangiomyomatosis. Am J Med Sci 2001; 321: 17—25.
- 3) Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. J Nippon Med Sch 2000; 67: 311—329. Review.
- 4) Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. Chest 1998; 114: 1689—1703.
- 5) Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 2007; 12: 523—530.
- 6) Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 527—533.
- 7) 山中 晃, 斎木茂樹. びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症: 慢性閉塞性肺疾患鑑別のために. 肺と心 1970; 17: 171—181.
- 8) Bonelli FS, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. Am J Roentgenol 1998; 170: 1507—1512.
- 9) Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. Am J Roentgenol 2003; 180: 827—835.