

## VATSにて診断しえたリンパ脈管筋腫症の3例

山梨県立中央病院 樋口留美<sup>1)</sup>

柿崎有美子<sup>2)</sup>、中込貴博<sup>3)</sup>、横山裕次郎<sup>3)</sup>、内田賢典<sup>2)</sup>、飯島裕基<sup>2)</sup>、

小林洋一<sup>2)</sup>、筒井俊晴<sup>2)</sup>、後藤太一郎<sup>3)</sup>、宮下義啓<sup>2)</sup>、小山敏雄<sup>1)</sup>

1) 山梨県立中央病院 病理診断科

2) 同 肺がん・呼吸器病センター 呼吸器内科

3) 同 肺がん・呼吸器病センター 呼吸器外科

要旨：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稀少疾患で、その有病率は女性 100 万人あたり 3.4~7.8 人<sup>1)</sup>とされている。本疾患は結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex ; TSC) に合併する TSC-LAM と孤発性の sporadic LAM に分類される。今回われわれは病理診断に至った LAM の 3 例を経験したので報告する。

キーワード：LAM、VATS、病理診断

### はじめに

LAM は、平滑筋様細胞の LAM 細胞が増殖し、肺を中心に病変を形成する低悪性度腫瘍である。診断の平均年齢は 35~45 歳で、初発症状は気胸 (41%) や労作時呼吸困難 (30%) が多く<sup>2)</sup>、その進行は緩徐なものから急激な呼吸不全へ至るものまで様々である。

LAM の病理学的特徴、病理学的診断基準<sup>3)</sup>は次の通りである。

(1) HE 染色所見：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

(2) 免疫組織化学的所見：LAM 細胞は、抗  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 抗体、抗 HMB45 抗体に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER) 抗体、抗 progesterone receptor (PR) 抗体に陽性 (LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない)

病理診断確定：

(1) HE 染色所見 + (2)  $\alpha$ -SMA (+) + HMB45 (+)  
病理診断ほぼ確定：

(1) HE 染色所見 + (2)  $\alpha$ -SMA (+) + HMB45 (-)

かつ、ER か PR のいずれか一つでも陽性

治療としては、胸膜癒着や生活指導など対処療法が主であり、重症例には肺移植とされてきたが、2014 年以降は分子標的薬であるシロリムスが保険適応となっており治療の幅が広がっている。われわれは 2014 年 4 月~2016 年 7 月までに病理診断に至った LAM 3 例を経験したので報告する。また、臨床症状では極めて LAM が疑われたものの病理診断に至らなかった 1 例も合わせて報告する。

### 症例

症例 1：42 歳 女性

【主訴】なし (検診で指摘)

【既往歴】心室性期外収縮、右卵巣嚢腫手術 (32 歳)、虫垂炎手術 (11 歳)

【家族歴】気胸の家族歴なし

【喫煙歴】past : Brinkman index 200

【現病歴】

X-1/09 仕事中に胸痛を自覚

X-1/10 職場検診の X 線で気胸を指摘

X-1/11 胸部 CT で小嚢胞散在を認め、

LAM 疑いのため当院呼吸器内科を受診  
X/04 VATS 生検施行

【呼吸機能】 $\text{PaO}_2$ :95.1Torr, %FEV<sub>1</sub>:83.3%

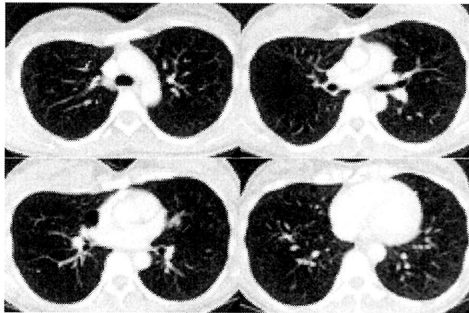


Fig. 1A:初診時 CT。最大 20mm の嚢胞をびまん性に認めた。

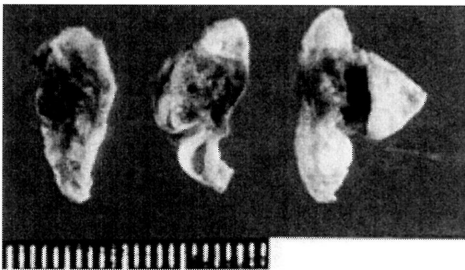


Fig. 1B: 左肺上葉・下葉より生検。肉眼的にも嚢胞が確認できた。

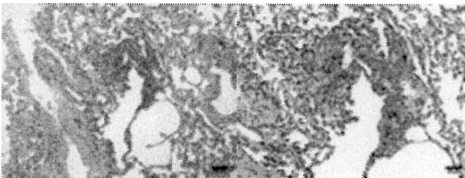


Fig. 1C

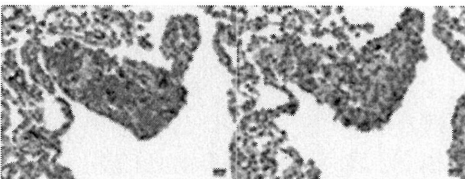


Fig. 1D

Fig. 1E

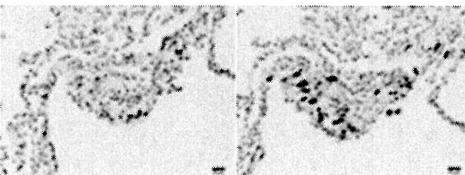


Fig. 1F

Fig. 1G

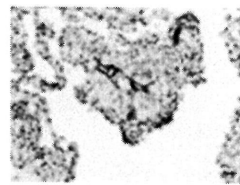


Fig. 1H

Fig. 1C:HE 染色。嚢胞壁に紡錘形の平滑筋様の細胞増殖を認めた。1D:  $\alpha$  SMA びまん性に陽性、1E:HMB45 部分陽性で LAM と診断。さらに 1F:ER、1G:PR も陽性であった。1H: D2-40 染色で、リンパ管の増生も確認された。

#### 【診断後経過】

X/08, X+1/01 右肺気胸を繰り返しており、重症度分類 Grade II。移植も視野に入れ、移植可能な施設に情報提供中。

症例 2 : 39 歳 女性

【主訴】なし (乳癌精査時に発見)

【既往歴】甲状腺機能亢進症 甲状腺全摘 (25 歳)、鉄欠乏性貧血

【家族歴】気胸の家族歴なし、父: ALS

【喫煙歴】なし

【現病歴】

Y/05 左乳房腫瘤精査目的に当院乳腺外科受診。CT で LAM を疑いとなり、呼吸器内科受診

Y/07 右乳房切除術と同時に VATS 生検施行

【呼吸機能】 $\text{PaO}_2$ :159.0Torr (マスク 4L)、%FEV<sub>1</sub>:83.3%

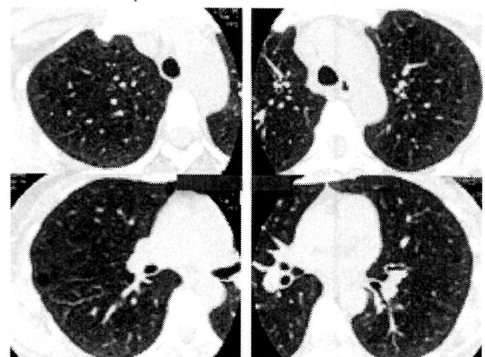


Fig. 2A:初診時 CT。最大 7mm の小嚢胞が

散在していた。

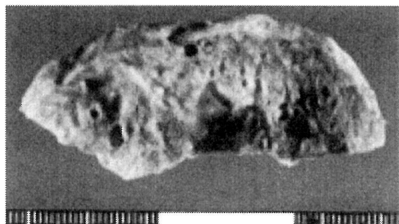


Fig. 2B: 右肺中葉・下葉より生検。

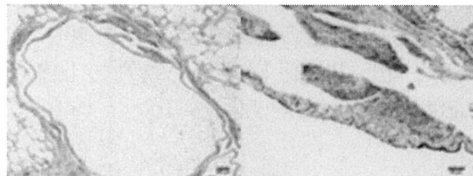


Fig. 2C

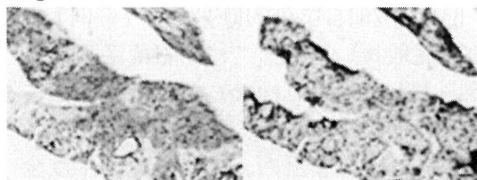


Fig. 2D

Fig. 2E

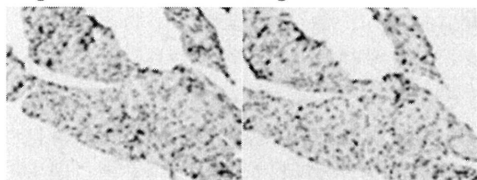


Fig. 2F

Fig. 2G

Fig. 2C:HE 染色。囊胞辺縁に平滑筋様の細胞増殖を認め、2D:  $\alpha$ SMA 陽性、2E:HMB45 陽性。2F:ER、2G:PR いずれも陽性であり、LAM と診断した。

#### 【診断後経過】

重症度分類 Grade I、現在に至るまで呼吸器症状なく経過観察中。

症例3:23歳 女性

【主訴】なし

(結節性硬化症の follow 中に発見)

【既往歴】結節性硬化症(両腎血管筋脂肪腫、左顔面血管線維腫)

【家族歴】結節性硬化症の家族歴なし

【喫煙歴】なし

【内服薬】エベロリムス 5mg/day

#### 【現病歴】

3歳の頃より左頬に血管線維腫あり

Z-8 当院皮膚科通院中、右手第1指のケーネン腫瘍 (Fig. 3A) 出現

Z-1/02 体重減少(-10kg)・微熱を主訴に近医受診し、両腎血管筋脂肪腫 (Fig. 3B) を発見。また CT で LAM の可能性を指摘

Z-1/06 結節性硬化症と診断

Z-1/08 エベロリムス 10mg で開始

Z-1/09 発熱・腹痛あり1週間の休薬後、エベロリムス 5mg で再開

Z/03 左気胸、自然軽快

Z/08 右気胸、ドレーン留置で入院加療

Z/08 VATS 生検施行

【呼吸機能】 $\text{PaO}_2$ :180.0Torr (マスク

3L) 95.1Torr、%FEV<sub>1</sub>:気胸のため未実施

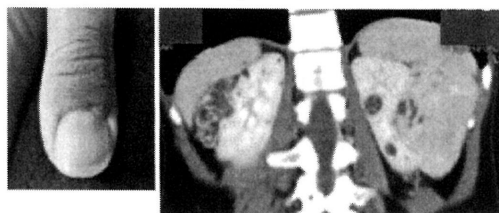


Fig. 3A

Fig. 3B

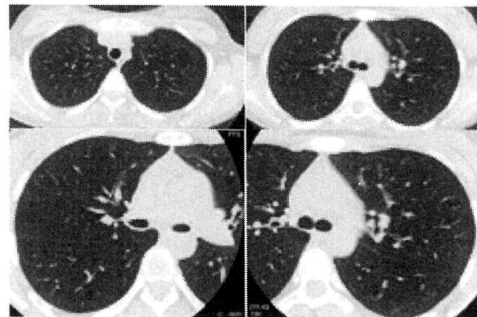


Fig. 3C: 最大 5mm の小囊胞が散在。

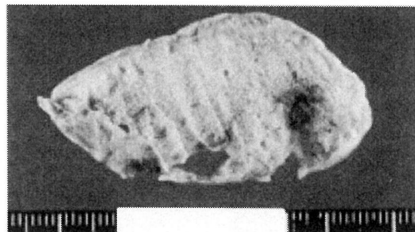


Fig. 3D: 右肺上葉・中葉より生検。

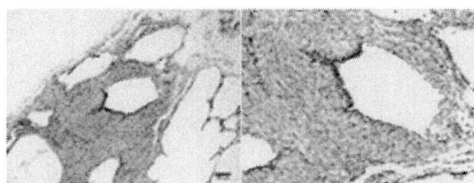


Fig. 3E

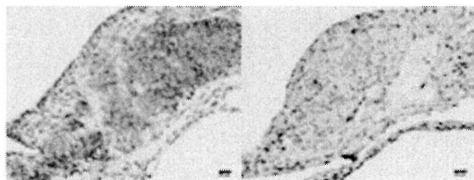


Fig. 3F

Fig. 3G

Fig. 3E:HE 染色所見、3F:  $\alpha$  SMA 陽性、3G:HMB45 陽性で LAM と診断した。

#### 【診断後経過】

重症度分類 GradeⅢであり、エベロリムスからシロリムスに変更検討。

参考症例：42 歳 女性

【主訴】 再発性気胸

【既往歴】 脂質異常症

【家族歴】 特記事項なし

【喫煙歴】 なし

【現病歴】 27 歳、34 歳、40 歳の妊娠に合わせて左気胸で治療

V/04 診断目的に当院呼吸器内科受診

V/10 左肺より VATS 生検施行

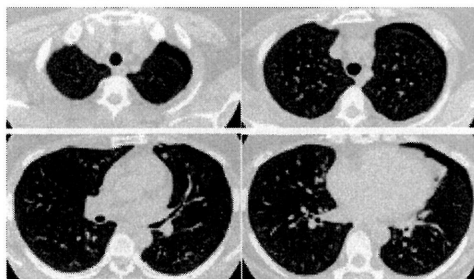


Fig. 4A:最大 18mm の嚢胞が散在。

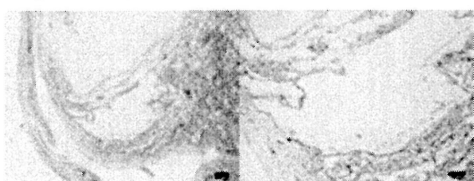


Fig. 4B

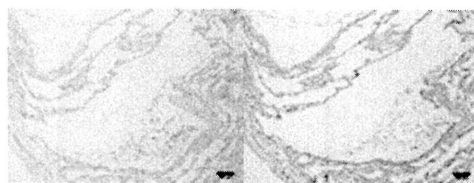


Fig. 4C

Fig. 4D

Fig. 4A:CT では最大 18mm の小嚢胞が散在しており、病歴も合わせ臨床所見は LAM と矛盾しなかった。しかし、4B:HE 染色で LAM 細胞の増殖を認めず、4C:  $\alpha$  SMA、4D: HMB45 いずれも陰性で LAM の診断に至らなかった。

#### 考察

LAM は 2015 年の WHO 分類<sup>4)</sup>や 2017 年の肺癌取り扱い規約<sup>5)</sup>では、間葉系腫瘍の中の PEComatous tumor の一つに分類され、腎血管筋脂肪腫、後腹膜リンパ脈管筋腫、乳び漏などの、肺外病変を伴う全身性疾患である。転移経路には議論の余地があるが、遺伝子解析により、血液・尿・気管支肺泡洗浄液・乳び液など異なる部位から同一の遺伝子変異を持った LAM 細胞が分離され、LAM 細胞が全身に転移する事が裏付けられている<sup>6)</sup>。過去には間質性肺疾患に分類された歴史もあるが、悪性腫瘍として理解することが重要である。

気胸が発見契機になることが多いが、気胸の合併は嚢胞性病変の進行度によらず、呼吸機能低下速度も個人差が大きい。予後不良例は労作時呼吸困難が初発症状の場合<sup>7)</sup>、病理所見で LAM 細胞の増殖に比して、嚢胞性病変が優位の場合<sup>8)</sup>との報告がある。

治療は、気胸に胸膜癒着や胸膜カパーリング術、乳び胸に脂肪食制限や生活指導といった対処療法か、一定の見解はないがホルモン療法があり、重症例には肺移植が適応となるが、移植できる施設は

限られている。現在はラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) 阻害剤の中で、シロリムスが LAM の呼吸機能低下を抑制することが臨床試験で実証されており<sup>9)10)</sup>、さらに日本人患者を対象に行われた MLSTS 試験で、2 年間の継続投与での安全性が確認され<sup>11)</sup>、早期に診断できれば、呼吸機能が低下する前から治療を行うことができるようになった。

また、厚生労働省指定難病のLAM診断基準は、臨床診断例として、LAMに一致する胸部CT所見かつ他の嚢胞性疾患の除外でLAMと診断できる場合があるが、当院の参考症例のように臨床所見はLAMに矛盾しないが生検の結果LAMではない場合もある。臨床所見のみでは、他の嚢胞性疾患との鑑別は困難であり、より早期に安全な治療を開始するためには、より早期に病理組織での診断が推奨される。

### 結語

VATS 生検にて診断しえた LAM の 3 例を経験した。LAM は悪性腫瘍であり、治療のためには積極的に病理診断をつけるべきと考える。

### 参考文献

- 1) Harknett EC, Chang WY, et al: Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. QJ Med 104:971-979, 2011
- 2) 林田美江: LAM の疫学・病像. 呼と循 58:1211-1216, 2010
- 3) 厚生労働省特定疾患治療研究事業 リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準
- 4) WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart
- 5) 臨床・病理 肺癌取扱い規約 第 8 版 2017 年 1 月
- 6) Cai X, Pacheco-Rodriguez G, et al: Phenotypic characterization of disseminated cells with TSC2 loss of heterozygosity in patients with lymphangioleiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med 182: 1410-1418, 1995
- 7) Hayashida M, Seyama K, et al: The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 12:523-530, 2007
- 8) Kitaichi M, Nishimura K, et al: Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 151:527-533, 1995
- 9) Bissler JJ, McCormack FX, et al: Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 358:140-151, 2008
- 10) McCormack FX, Inoue Y, et al: Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 364:1595-1606, 2011
- 11) Takada T, Mikami A, et al: Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis. Ann Am Thorac Soc. 13 (11):1912-1922, 2016