

●特別報告

リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き

林田 美江¹⁾ 藤本 圭作¹⁾ 久保 恵嗣¹⁾ 瀬山 邦明²⁾ 井上 義一³⁾
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 lymphangiomyomatosis, pulmonary LAM) は、本邦において平成 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ける研究活動が開始された。その一端として、平成 17 年度における LAM 診断基準作成に引き続き、平成 18 年度において本手引きの作成に至った。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。近年、LAM に関する多くの研究成果が報告され、今後の治療研究への期待も高まっている。一方、現時点では治療法における統一された見解は乏しい。現段階での治療の考え方および具体策につき、呼吸不全に関する調査研究班による見解として本手引きを提示する。LAM を全身性疾患として考慮し、肺外病変も対象項目とした。

キーワード：リンパ脈管筋腫症、治療、管理、手引き、ホルモン療法

Lymphangiomyomatosis, Treatment, Care, Guide, Hormone therapy

手引きの利用に際して

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は稀少疾患であるが、基礎研究の進歩や臨床経験の蓄積により新たな知見が得られ、その臨床像や病態の理解には着実な進歩がみられる。一方、治療に関しては、稀少疾患であるがゆえに比較対照臨床治験を組むことは困難であり、学問的評価に耐えうる確立された治療法はないのが現状である。LAM の

臨床像や経過が症例毎に多様であることも、治療効果を正しく評価する上での問題点である。このような現状を踏まえ、現段階における治療法の妥当性について統一の見解を示すことによって、診療の一助となり今後の治療研究の踏み台となることを目標に、本手引きの作成を行った。以下に記載する治療、管理は、現在までに発表された論文^{1)~6)8)~13)}や症例報告⁷⁾、報告書^{14)~17)}、米国 LAM 患者会から出版されたハンドブック¹⁸⁾、LAM の診療経験が豊富な医師の意見などに基づきまとめられた手引きであり、個々の症例の実情に合わせて参照いただきたい。

〒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⁾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

*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)

治療の考え方

LAM では、主として、肺、体軸リンパ節系 (骨盤腔、後腹膜腔、縦隔など) に LAM 細胞の増殖を認める。LAM の病変部位や進展度、気胸、乳糜胸水、乳糜腹水などの合併病態の有無などは症例毎に多様であるが、肺病変の進展度が生命予後にとって最も重要である^{1)~3)}。一般に、肺病変は進行性で、呼吸機能検査成績 (特に FEV₁ と D_{lco}) は経年的に悪化する機会が多いが、その進行速度は個人差が大きい⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾。

LAM の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン療法が行われ、呼吸機能の悪化を抑制あるいは安定化したとする報告がある一方^{5)~7)}、その効果については否定的見解が多い^{8)~10)}。しかし、現時点で LAM の進行を確実に防止できる有効な治療法はなく、かつ、実施可能な治療としてはホルモン療法しかないため、なんらかの治療的介入が望まれる場

合には、やむなくホルモン療法が実施されている。なお、ホルモン療法の実施に際しては、生理的閉経年齢よりも早期に閉経することの弊害（更年期障害、骨粗鬆症、特にプロゲステロン療法では心疾患など、LAMという疾患特有のQOL低下¹⁵⁾も考慮しなければならない。

上記のような背景から、ホルモン療法は、生命予後に最も重要である肺病変が進行性に悪化する症例に考慮する。平成15・16年度に「呼吸不全に関する調査研究」班が実施したLAM全国調査¹¹⁾¹⁷⁾によれば、労作性呼吸困難を初発症状とした症例（呼吸困難発症群）は、気胸を初発症状とした症例（気胸発症群）より有意に診断時の呼吸機能が悪く予後は不良であった。また、呼吸困難発症群は気胸発症群よりも診断確定後のFEV₁、FEV₁/FVC、D_{LCO}も有意に速い速度で悪化していた¹¹⁾。すなわち、呼吸困難発症群は、気胸発症群より病態が早く進行し、そのため、進行を緩徐にする、あるいは抑制するために治療的介入が望まれる群である可能性がある。

従って、労作性呼吸困難がない場合は経過観察のみで良いと思われる症例も多いが、労作性呼吸困難を認める症例では、年齢、妊娠等の希望などを考慮して、ホルモン療法を検討する。呼吸機能検査（FEV₁、D_{LCO}）、胸部HRCTでの嚢胞性変化等の推移をみることで、LAMの活動度を評価する上で参考となる。繰り返す気胸等で拘束性障害を来して労作性呼吸困難を生じている症例や呼吸機能検査を実施することが困難な症例では総合的に判断する。

なお、以下に具体的薬物名を挙げてLAMに対する治療等を説明するが、現時点で保険適応の認められた医薬品はない。

治療と管理の実際

A. ホルモン療法^{注1)}

1. LH-RH アゴニストによる偽閉経療法（GnRH 療法） 処方例：

- ①酢酸リュープロレリン
1.88mg 皮下注、4週毎
- ②酢酸ゴセレリン
1.8mg 皮下注、4週毎
- ③酢酸ブセレリン
1.8mg 皮下注、4週毎

④酢酸ブセレリン^{注2)}

1回300μg 左右の鼻腔に各1回噴霧、1日3回

2. プロゲステロン療法^{注3)}

- ①カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン
125mg 1.5-2A 筋注、2週毎
- ②酢酸メドロキシプロゲステロン
15mg 分3 毎食後

^{注1)} エストロゲン受容体拮抗剤としてクエン酸タモキシフェンがあるが、標的細胞によっては受容体刺激作用を示す事があるため推奨されない。

^{注2)} 経鼻吸入薬は簡便であるが、1日3回噴霧しなければならないため、コンプライアンス不良となる可能性がある。

^{注3)} プロゲステロン療法はGnRH療法より経済的負担が少ないが、月1回投与で効果が期待できるLH-RHアゴニストによる偽閉経療法が推奨される。プロゲステロン筋注製剤の血中濃度は7~10日で消失し、また、内服でのプロゲステロン血中濃度は不安定であるためである。また、欧米で第1選択に使用されるデボ・プロベラ（酢酸メドロキシプロゲステロン）は4週毎の筋注製剤で利用しやすいが、日本では未発売である。

3. 外科的卵巣摘出術

上記のホルモン療法により、呼吸機能が安定化、或いは悪化スピードが緩徐となった症例では、外科的卵巣摘出術を考慮することもある。しかし、ホルモン療法の効果の確実性は確定していないため、外科的卵巣摘出術をホルモン治療の第一選択とすることは推奨されない。

B. 気管支拡張療法

閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与方法に準じて気管支拡張療法を行うことにより、自覚症状の軽減、QOLの向上が期待できる¹⁶⁾。息切れの程度に併せて、長時間作用型抗コリン薬、β₂刺激薬の吸入（LABA, long-acting beta-agonist）か貼付薬および徐放性テオフィリン製剤を単独、あるいは併用により使用することを推奨するが、適時、短時間作用型の抗コリン薬およびβ₂刺激薬を併用することも可能である。

処方例：

- ①臭化チオトロピウム水和物
18μg 1カプセル吸入/日
- ②キシナホ酸サルメテロール
50μg 1吸入/回、2回/日
- ③塩酸ツロブテロール（テープ）
2mg 1枚/日 貼付
- ④徐放性テオフィリン製剤の内服
(用法、用量は血中濃度にて判断)

C. 気胸

肺虚脱度に応じた通常の気胸治療方針に準じて治療を行う。LAMは気胸を繰り返すことが多く、気胸とそれに対する治療を反復することにより不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験される。従って、再発予防を意識し治療を選択することが重要な点である¹²⁾。気胸を繰り返す場合には、なるべく早い段階で内科的胸膜癒着術（OK-432、塩酸ミノサ

イクリン, 自己血などの癒着剤), 外科的胸膜癒着術(胸膜焼灼, 剝離など), あるいはセルロースメッシュやフィブリン糊による外科的臓側胸膜補強術などによる再発防止策を積極的に考慮する。一般に, これらの処置により生じる拘束性換気障害は日常生活に支障が生じる程ではない。ただし強力な胸膜癒着術は, 肺移植術の際に出血, 手術時間の延長などの問題を生じる可能性がある。胸膜癒着術の既往は肺移植の適応外とはみなされていない¹²⁾。

D. 乳糜胸水・腹水

脂肪制限食を指導する。食事や生活の指導, 利尿剤などの治療では管理が困難な症例には, 何らかの処置が必要となる。貯留量が多く自覚症状が強い乳糜胸水例は, 胸膜癒着術を行う。腹水貯留例では腹腔静脈シャント留置が必要となる。乳糜液を頻回に穿刺・排液すると, 栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じる可能性があり, 注意が必要である。コントロール困難例にホルモン療法が有効であった報告がある。

E. 血管筋脂肪腫 angiomyolipoma

腎臓に好発するが, 時に, 肝臓, 子宮, リンパ節, 肺, 血管, 等の部位にも発生する。腫瘍の発育の程度は様々であり, 定期的な画像検査(CTや超音波検査)が必要である。一般に, 腎機能障害が出現することは少ない。治療方針の選択に際しては, 泌尿器科, 腎臓内科, 消化器外科などの関連診療科と連携して選択するが, 概ね, 大きさと自覚症状により以下のような対応が望ましい。

①腫瘍径<4cm, 自覚症状なし

年1回の画像検査。

②腫瘍径 \geq 4~5cm, 自覚症状なし

6カ月毎の画像検査。

自覚症状がなくても, 出血などの症状出現のリスクがあり, 治療を考える場合もある。

③腫瘍径 \geq 4~5cm, 自覚症状あり(腰部の痛み, 血尿などの出血, 嘔気など)

腫瘍の塞栓療法あるいは外科的摘出術を検討する。

F. 後腹膜や骨盤腔の lymphangioleiomyoma

Lymphangioleiomyomaの有無, 合併する場合の大きさや数は症例により様々である。これらの“肺外LAM”が主病変で肺LAMは軽微である症例も存在する。一般に, lymphangioleiomyomaは柔らかな腫瘍で, 理学的に触知することは困難で, 自覚症状も乏しい。骨盤腔に巨大なlymphangioleiomyomaが有りながら妊娠・出産を問題なく経験した症例もある。悪性リンパ腫との鑑別が問題となるが, lymphangioleiomyomaではリンパ流の停滞により大きさに日内変動があることが参考になる¹³⁾。経過観察のみで良い場合がほとんどであるが, 大きさや症状を考慮して治療方針を決定する。

G. 呼吸不全

COPDに準じた呼吸リハビリテーションを試みる。適応あれば在宅酸素療法を実施する。

H. 肺移植

最大限の内科治療を実施しても呼吸不全が進行し, 短期的予後しか期待できない場合に考慮する。目安としては, 常時, 酸素療法が必要になった時期が妥当であろう。

I. 妊娠・出産

必ずしも禁忌とは言えない。妊娠の可否は, 妊娠・出産の及ぼすLAMの病勢への影響と, その時点でのLAMによる呼吸機能障害の程度の2つの因子を加味して慎重に考える必要がある。妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる心呼吸機能の十分なゆとりがあることが前提である。LAMによる呼吸機能障害が軽度で妊娠・出産に耐えうる症例では, 以下の2つの情報を提供し十分に説明した上で, 挙児希望に対して慎重に対応する(①妊娠・出産を契機にLAMが増悪したとする症例報告があり, LAMが進行あるいは増悪する可能性, 周産期に気胸を合併するなどのリスクがある, ②妊娠・出産前後で呼吸機能に変化を認めなかった症例, 通常の出産が可能であった症例も経験されている)。なお, LAMの全国調査¹⁷⁾では, 45%の症例に出産歴があり(2回以上の出産経験は26%), 出産経験群での生存率の低下は認められなかったものの, 重症例では妊娠・出産が控えられた, あるいは, しないよう指導された可能性が指摘されている。

J. 航空機による旅行

気胸の発生するリスクを説明する必要があるが, そのリスクを定量的に指摘することは困難である。準呼吸不全の症例では, 機内の気圧低下により, 搭乗中は酸素吸入が必要となる可能性がある。在宅酸素療法を実施している症例では, 大気圧下での酸素流量のおおよそ2倍が必要になると見込まれる。

引用文献

- 1) Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001;25:479-484.
- 2) Pacicco G, Uslenghi E, Bianchi A, et al. Diffuse cystic lung diseases: correlation between radiologic and functional status. *Chest* 2004;125:135-142.
- 3) Taveira-DaSilva AM, Hedin CJ, Stylianou MP, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1072-1076.
- 4) Seyama K, Kira S, Takahashi H, 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—340.
- 5) Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628—633.
 - 6) Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis: a meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352—1355.
 - 7) Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 174—176.
 - 8) Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867—1874.
 - 9) 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.
 - 10) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. Lymphangiomyomatosis: Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254—1260.
 - 11) 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.
 - 12) Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274—1281.
 - 13) Avila NA, Bechtle J, Dwyer AJ, et al. Lymphangiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangiomyomas. *Radiology* 2001; 221: 415—421.
 - 14) 佐藤輝彦, 瀬山邦明, 井上恵美, 他. 当科におけるリンパ脈管筋腫症 42 例の治療経験. 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書. 2005; 109—112.
 - 15) 大家晃子, 井上義一, 前田優華, 他. リンパ脈管筋腫症患者の健康関連—Quality of Life 調査 (中間報告). 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度報告書. 2005; 106—108.
 - 16) 井上恵美, 瀬山邦明, 佐藤輝彦, 他. リンパ脈管筋腫症 (LAM) における吸入気管支拡張剤の有用性について. 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書. 2005; 113—116.
 - 17) 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. 厚生労働省難治性疾患 呼吸不全に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書. 2005; 102—105.
 - 18) The LAM Foundation. *The LAM Handbook*. 2004.