

図. 肺高血圧症の診断アプローチ

BGA：動脈血液ガス分析、RHC：右心カテーテル検査、PAWP：肺動脈楔入圧、PVR：肺血管抵抗、PEA：肺動脈血栓内膜摘除術 (Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. (M. Hoeper, et al.) J Am Coll Cardiol 62(Suppl), D42-50, 2013.より引用、日本語翻訳)

- 1) 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症
- 2) 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
それぞれの膠原病の診断基準に合うかどうかをチェック
- 3) 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
心臓エコー検査でシャント性心疾患の有無をチェック
- 4) 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
腹部エコー検査で門脈圧亢進症を示唆する所見があるか否かをチェック
- 5) HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

血液検査で HIV が陽性か否かをチェック

6) 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

服薬歴をチェック

7) 左心系疾患による肺高血圧症

心臓エコー検査で左心系疾患をチェック

8) 呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症による肺高血圧症

呼吸器疾患が基礎疾患としてあるか否かをチェック

呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部 X 線、胸部 CT などの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を総合的に判定する。

9) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

肺血流スキャンで、区域性欠損があるか否かをチェック

10) その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症を除外する。

5) 本疾患の関連資料・リンク

難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>

呼吸不全に関する調査研究班 HP <http://kokyufuzen.umin.jp/>

呼吸不全に関する調査研究班（巽浩一郎、他）. 肺動脈性肺高血圧症（PAH）および慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH） 日本呼吸器学会雑誌 48: 551-564, 2010.

6) ケアと食事・栄養

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）」は、肺動脈の血液の流れが障害される病気であり、必ず心臓（右心室；肺へ向かう血液を送り出す心臓の部屋）に負担がかかっている。右心室の壁が厚くなり、右心室の大きさが拡大し、右心室の機能が低下するため十分な血液が送り出せなくなる。さらに右心室が拡大するため、左心室の大きさが相対的に小さくなる。「慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）」に必ず伴う合併症は、心不全（右心不全）である。但し、潜在的な右心不全（症状がまだでない）という段階から、明らかに症状が出現する場合まで、程度は様々です。この心臓の機能低下を回復させる、ないしは進行を遅らせる治療法が「肺血管拡張療法」「在宅酸素療法」になる。専門医とよく相談をして、ケ

アを継続する必要がある。

水分 / 塩分の過剰摂取は心臓に負担をかける可能性もある。

1) 概要

a. 定義

肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧(肺動脈圧)の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD / PCH を疑うことは困難である。

PVOD / PCHの新規認定には肺動脈性肺高血圧症(PAH)と同様の右心カテーテル検査所見、すなわち、肺動脈平均圧 ≥ 25 mmHg、肺血管抵抗 ≥ 3 Wood Unit ($240\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$)、肺動脈楔入圧は正常(左心系の異常はない)であることが必須である。さらに、肺血流シンチグラムにて亜区域性の血流欠損、または正常の所見が必要である。認定の際に参考とする所見は PAH 同様に、心エコー検査で推定肺動脈圧の著明な上昇および右室拡大所見を認めること、胸部 X 線検査で肺動脈本幹部の拡大を認めること、心電図で右房 / 右室負荷所見を認めることである。

左心系疾患による肺高血圧症、呼吸器疾患による肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を除外し、さらには PAH のなかで特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症、膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症、門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症、HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症、薬剤 / 毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症、その他の肺動脈性肺高血圧症を除外する必要がある。

認定の更新時には、肺高血圧の程度が新規申請時より軽減していても、肺血管拡張療法などの治療が必要な場合は継続を認める。

b. 疫学

「呼吸不全に関する調査研究班」による調査(特定疾患例の約 2/3 の症例の解析)では、PVOD / PCH の認定患者数は 11 名(2013 年度)である。しかし特発性 PAH と診断された症例の 5 ~ 10% が PVOD との報告があり、その報告では特発性 PAH は 860 人と報告されていることより、日本には潜在的に約 43 ~ 86 人の PVOD 症例が存在することになる。また別の報告では有病率 0.1 ~ 0.2 人/100 万人とされており、日本の人口を 1 億 2 千 5 百万人とすると約 12.5 ~ 25.0 人が存在することになる。現在正確な有病率は把握されていない。

c. 病因・病態

現時点では PVOD / PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内

発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。特に EIF2AK4 (eukaryotic translation initiation factor 2 - kinase 4) 変異は両疾患において家族発症例での関与が示唆されている。

病理学的にみると、PVOD では肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認め、PCH では肺胞壁の毛細管増生による静脈閉塞を認める。しかし何故このような肺血管リモデリングが生じるかは未だ不明である。また、全身性強皮症など膠原病疾患の一部や慢性血栓塞栓性肺高血圧症で病理学的に肺静脈病変が報告されているが、PVOD / PCH とは異なる病態と考えるべきである。現在、原因の解明に向けて呼吸不全に関する調査研究班では研究を継続している。

d. 症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するため PAH の項を参照されたいが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などが生じる。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

e. 治療

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿薬に加え、選択的肺血管拡張薬（プロスタグランジン系製剤（PGI₂、エポプロステノロールなど）、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤（PDE-5 Inhibitor）、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA））などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後の検討課題である。

f. 予後

選択性肺血管拡張薬などによる治療に抵抗性であり、死亡まで 2～3 年との報告もある。唯一の根治的治療は肺移植であるが、我が国では慢性的にドナーが不足しており、多くの患者が移植前に死亡している。

2) 診断

臨床診断基準

主要項目

右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす

新規申請時の右心カテーテル検査所見

(a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、240 dyne・sec・cm⁻⁵ 以上）

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT (HRCT) 所見 (小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影(ground glass opacity)、縦隔リンパ節腫大) があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる

選択的肺血管拡張薬 (ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI2) による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

安静時の動脈血酸素分圧の低下 (70 mmHg 以下)
肺機能検査：肺拡散能の著明な低下 (%DLco < 55%)
肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損を認める、または正常である

参考所見

気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める
男性に多い
喫煙歴のある人に多い

< 鑑別診断 >

以下の疾患を除外する。

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物 / 毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴う PAH (膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など)、呼吸器疾患に伴う PH および PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

< 指定難病の認定基準 >

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする。

更新時は主要項目 で右心カテテル検査の代わりに心エコー検査所見で認める。

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする。

「診断確実例」

- 主要項目 + 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする

- 主要項目 + 主要項目 + 副次項目のうち二項目以上
- 主要項目 + 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」 PAH として申請

- 主要項目 + 副次項目のうち一項目

< 病理診断所見 >

PVOD：末梢肺静脈 (特に小葉間静脈) のびまん性かつ高度 (静脈の 30 ~ 90%) な閉塞所見あり

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

重症度分類

肺動脈性肺高血圧症の重症度分類に準じる。

Stage 3 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類を以下に記載する。

NYHA 心機能分類

度：通常 of 身体活動では無症状

度：通常 of 身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)

度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I ~ II	$40 > \text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I ~ II	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$		使用あり
	WHO-PH/NYHA III ~ IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} \geq 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III ~ IV	$\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	$\text{CI} < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	$\text{mPAP} \geq 40 \text{ mmHg}$		使用の有無に係らず

			PGI2 持続静注・皮下注 継続使用が必要な場合 は自覚症状の程度、 mPAP の値に関係なく Stage 5
--	--	--	---

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択
 なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管
 管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴
 を記載すること）。

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I ~ III	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I ~ II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-PH 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択
なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

(参考)

- ・ stage 3 以上では少なくとも 2 年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

PVOD/PCH の病態は未だ不明であり、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に効果が認められている選択的肺血管拡張薬の効果は限定される。基本的には肺移植のみが唯一の根治治療であるが、わが国ではドナーが不足しており移植を待たずして不幸な転機をたどる患者が多い。短期的には、移植までに状態を安定させるため選択的肺血管拡張薬が使用される場合があ

る。

4) 鑑別診断

疾患の典型的な経過と注意すべき非典型例の鑑別

以下臨床診断例を提示する。

症例：73 歳、男性

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：2010 年 6 月に労作時呼吸困難を主訴に近医を受診するも、診断に至らず無治療で経過をみていた。しかし症状は緩和に進行し、2011 年 2 月に呼吸不全精査目的に前医紹介となる。重度の低酸素血症を認め、2012 年 1 月に右心カテーテル検査で肺高血圧症の診断 (mean PAP 46mmHg) となり、同年 2 月に当科に紹介となった。

加療中疾患：高血圧 (55 歳から Ca 拮抗薬内服中)

既往歴：32 歳 十二指腸潰瘍

喫煙歴：20 本/日 × 50 年 (現在禁煙中)

飲酒歴：日本酒 2 合/日

現症：意識 清明、体温 36.6、呼吸数 20 回/分、脈拍 92 回/分 (整)、血圧 102/76 mmHg、SpO₂ (自発呼吸、鼻カニューラ 2L/分) 90%、呼吸音 両側下肺 異常なし、心音 p 亢進、腹部 所見なし、四肢 両側下腿 浮腫あり、膠原病を示唆する所見なし

(ポイント) 著明な低酸素血症が存在する。聴診上 p 音亢進は肺高血圧症を示唆する。また下腿の浮腫は臨床的に右心不全を示唆する有用な所見である。

検査所見：

<血算> WBC 7000 個/ μ l、RBC 494 万個/ μ l、Hb 17.1 g/dL、PLT 12.2 万/ μ l

<凝固> PT-INR 1.08、APTT 39.9 秒、D-dimer 0.6 μ g/mL、AT 74%

<生化学> AST 58 U/L、ALT 41 U/L、LDH 345 U/L、ALP 323 U/L、TP 7.8 g/dL、Alb 3.8 g/dL、UA 9.9 mg/dL、BUN 15 mg/dL、Creat 1.01 mg/dL、KL-6 328 U/mL <感染症> HIV(-)

<血清学> CRP 0.3 mg/dl、BNP 1066.3 pg/ml、甲状腺ホルモン正常、抗核抗体 陰性、抗セントロメア抗体 陰性、抗 Scl-70 抗体陰性、抗 RNP 抗体陰性、抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性

<血液ガス> pH 7.48、PaCO₂ 34Torr、PaO₂ 40Torr、HCO₃⁻ 25.3Torr (室内気)

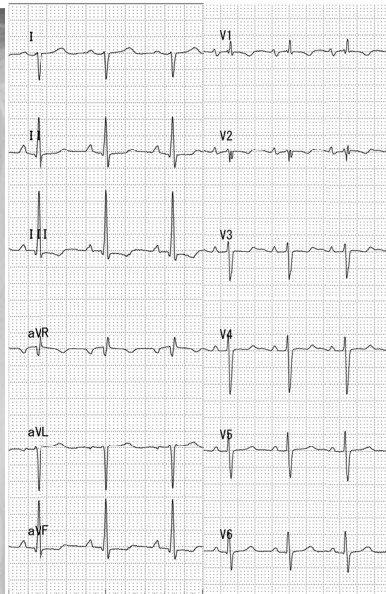
(ポイント) D-dimer は陰性であり、活動性のある血栓症は否定的である。しかし BNP の異常高値と著明な低酸素血症があり低酸素血症を伴う心不全状態が示唆される。また膠原病関連疾患は否定的である。

胸部 X-P：心胸郭比 65.5%と著明な心拡大および右肺動脈下行枝径の拡大をみとめる。肺野には明らかな粗大病変は認められない。

心電図：洞調律、右軸偏位、V1-3 で陰性 T 波、V1 で R 波の増高、V6 で R/S < 1 など右心負荷所見を認める。



症例胸部 X-P



症例心電図

呼吸機能検査：%VC 83.3%、FEV₁% 88.2%、%FEV₁ 91.6%、%DLco 29.2%

経胸壁心エコー検査：左室壁運動正常、EF 72%、E/A=0.45、右房右室の重度拡大、心室中隔は拡張期収縮期ともに扁平化を認める。TR mild、TRPG 50 mmHg、推定 systolic PAP 58 mmHg。明らかな左心系疾患はなし。

（ポイント）呼吸機能検査上、肺拡散能の著明な低下は PVOD/PCH を示唆する所見である。心エコー上三尖弁収縮期圧較差（右室、右房間圧較差）は肺高血圧症の程度の推定、また治療反応性の評価手段として有用である。

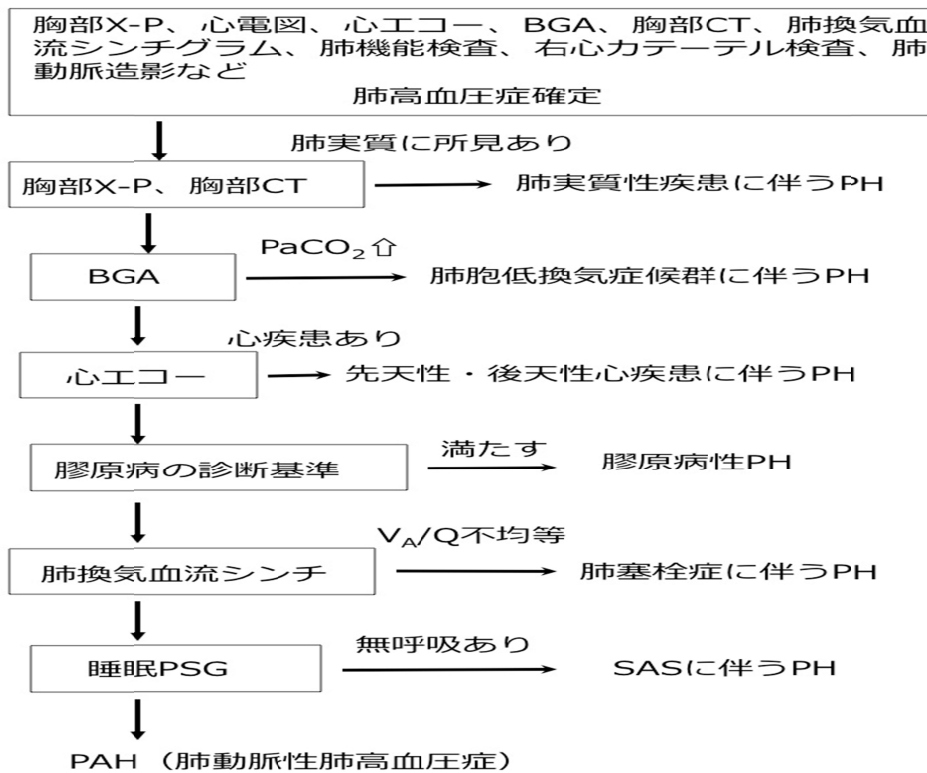
胸部高解像度 CT：小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、縦隔リンパ節腫大があり、かつ明らかな肺野病変はない



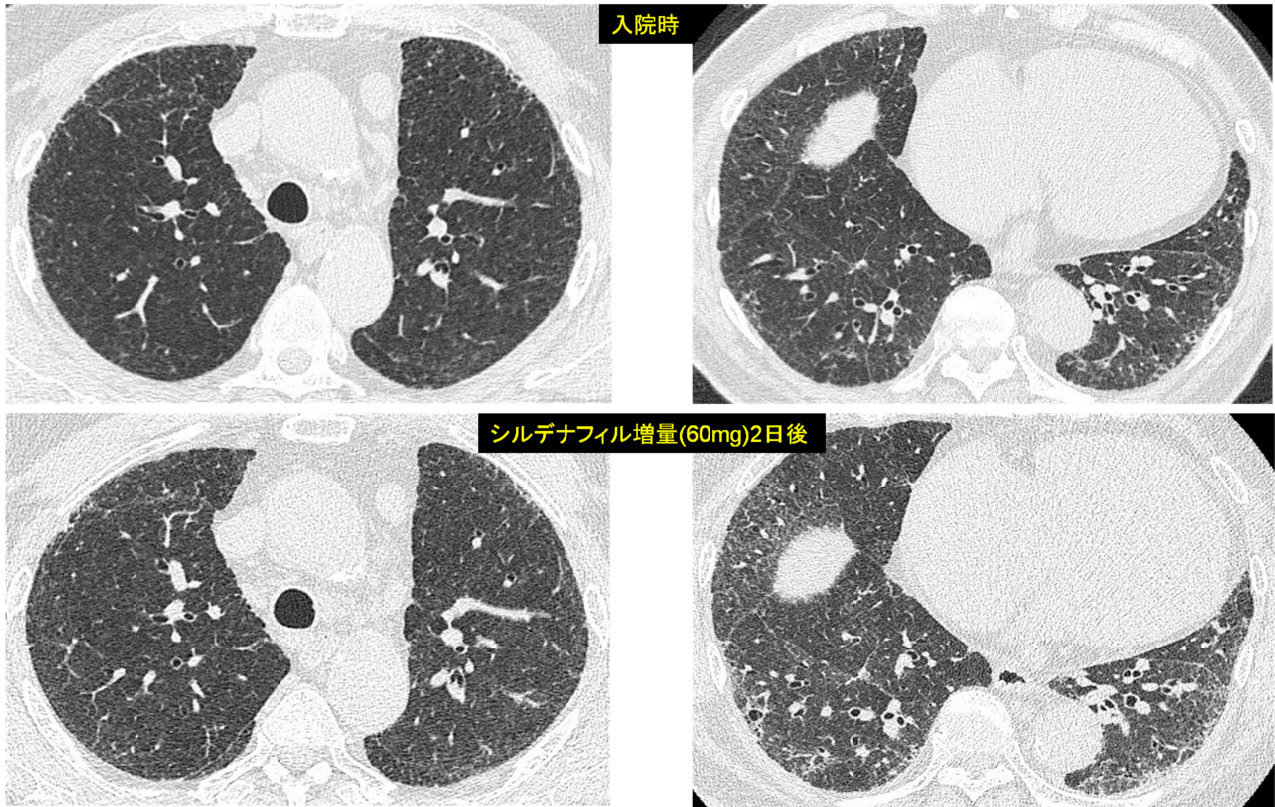


右心カテーテル所見：PAP 72/30 (46) mmHg、PCWP 32mmHg、LVEDP 9mmHg、CO 3.32 L/分、CI 1.74L/分/m²、PVR 891 dyn/秒/cm⁵ (11.1 WU)

肺高血圧症診断から PAH 診断までは、PAH の項と同様であり以下参照されたい。



治療経過：右心不全が改善 (BNP 1066 → 556 pg/ml) したところでシルデナフィルを 15 mg/日から開始、漸増した。第 14 病日、シルデナフィルを 60mg/日まで増量したところ、第 16 病日から労作時低酸素血症の増悪 (リザーバー付きカニユラ 7L/分下 SpO₂ 94% → 86%) と肺野 GGO の増悪、BNP の上昇 (556 → 1458 pg/ml) を認めた。KL-6 の上昇は認めず、PVOD の可能性が高いと考えられ、シルデナフィルは 15mg/日に減量した。



(ポイント)ここで重要なのは選択的肺動脈血管拡張薬による肺うっ血/肺水腫の誘発である。本症例は臨床診断基準主要項目および副次項目すべてを含み、PVOD/PCH と臨床診断される。本症例では年齢的に肺移植の適応はないため、可能な範囲で内科的治療を継続する。

鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント

鑑別診断のためのアプローチ方法を図で示す。PAHと同様である。

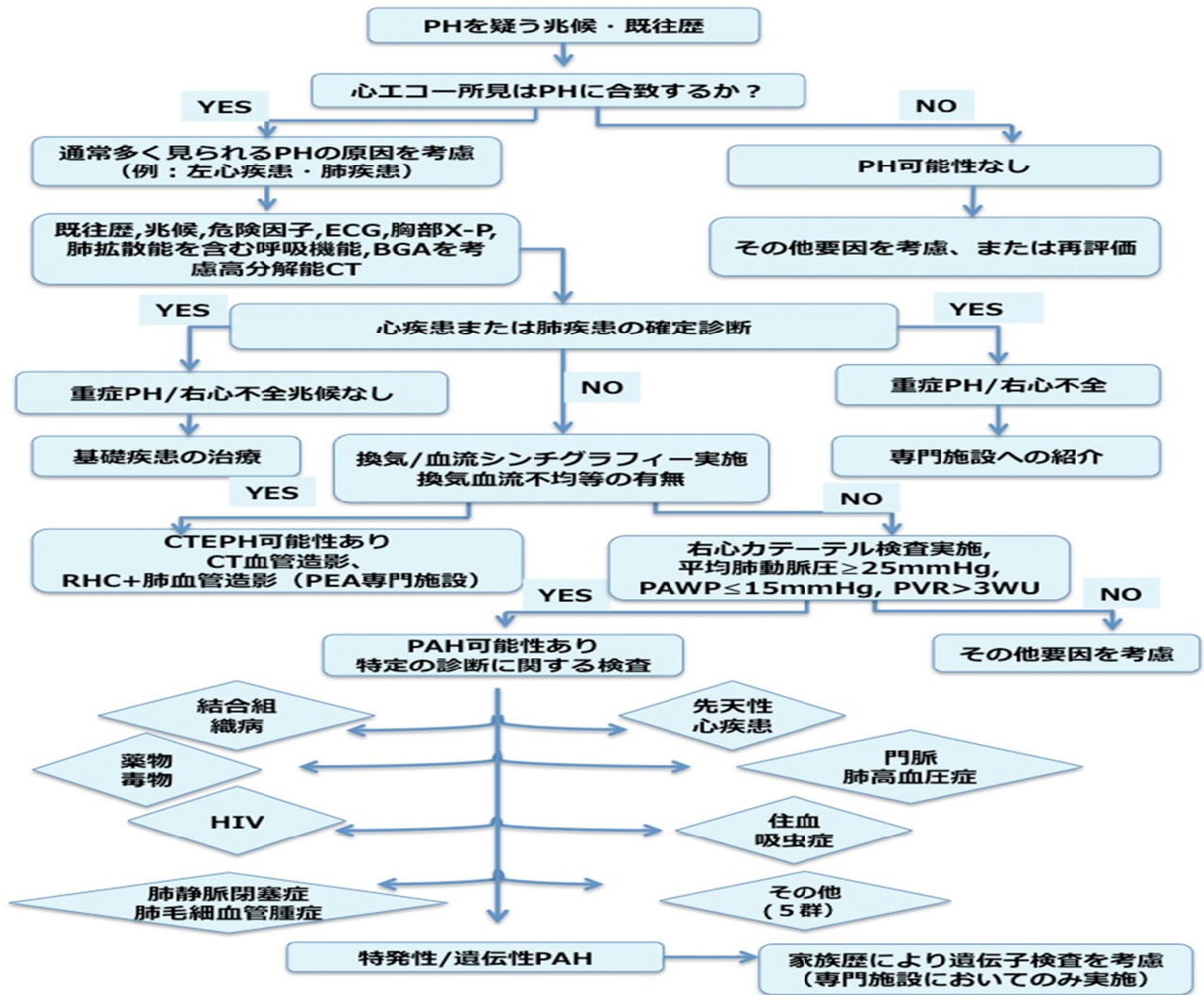


図. 肺高血圧症の診断アプローチ

BGA : 動脈血液ガス分析、RHC : 右心カテーテル検査、PAWP : 肺動脈楔入圧、PVR : 肺血管抵抗、PEA : 肺動脈血栓内膜摘除術 (Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. (M. Hoeper, et al.) J Am Coll Cardiol 62(Suppl), D42-50, 2013.より引用、日本語翻訳)

ア) 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

上記臨床診断基準の主要項目、副次的項目、参考所見をチェック

イ) 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

それぞれの膠原病の診断基準に合うかどうかをチェック

ウ) 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

心臓エコー検査でシャント性心疾患の有無をチェック

エ) 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

腹部エコー検査で門脈圧亢進症を示唆する所見があるか否かをチェック

オ) HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
血液検査で HIV が陽性か否かをチェック

カ) 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症
服薬歴をチェック

キ) 左心系疾患による肺高血圧症
心臓エコー検査で左心系疾患をチェック

ク) 呼吸器疾患及び / 又は低酸素血症による肺高血圧症
呼吸器疾患が基礎疾患としてあるか否かをチェック

ケ) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
肺血流スキャンで、区域性欠損があるか否かをチェック

コ) その他の肺高血圧症
サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症を除外する。

5) 本疾患の関連資料・リンク

難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>

呼吸不全に関する調査研究班 HP <http://kokyufuzen.umin.jp/>

肺静脈閉塞症(PVOD)の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究班(植田初江、他)。
大郷恵子、植田初江、大郷剛. 肺動脈性肺高血圧症および肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症の病理 最近の知見からー. 日本呼吸器学会誌 2014;3:471-477.

6) ケアと食事・栄養

PVOD/PCH と PAH は共に肺動脈の血流障害が生じ、右心室の後負荷により右心肥大を生じる病態である。最終的に右室が機能障害に陥ると右心不全となり生命予後を規定する因子となる。この右心機能低下を回復させる、ないしは進行を遅らせる治療法が「肺血管拡張療法」「在宅酸素療法」になどである。PVOD/PCH の病態進行は PAH より明らかに早く選択的肺血管拡張薬の効果も限定されるが、基本的なケアは PAH に準じる。専門医とよく相談をして、ケアを継続する必要がある。水分や塩分の摂政を含めた食事・栄養指導は、常に右心負荷を考慮して実行するべきである。

難病指定医研修テキスト リンパ脈管筋腫症（LAM）

注：本文中の「TSC」は、病名を指す場合は TSC、遺伝子名を指す場合は *TSC*（イタリック体）で表記しています。

1) 概要

a. 定義

リンパ脈管筋腫症（LAM）は、平滑筋様の LAM 細胞が肺や体軸リンパ節などで増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の難治性疾患である。結節性硬化症（*tuberous sclerosis complex*；TSC）に伴って発生する TSC-LAM と、単独で発生する孤発性 LAM とに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見を認める。自然気胸を反復することが多く、女性自然気胸の重要な基礎疾患のひとつである。腎臓などに血管筋脂肪腫（病理学的に平滑筋様細胞のほか脂肪細胞と血管成分とを含む）を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様であり、年余にわたり肺機能が保たれる症例もある。

本疾患は 1940 年前後から症例報告がみられ、1968 年、Frack らにより *pulmonary lymphangiomyomatosis* という疾患名が用いられ、1977 年、Carrington らにより *pulmonary lymphangiioleiomyomatosis* という疾患名が用いられた。本邦では、1970 年、山中、斎木が 2 例の剖検例と 1 例の開胸肺生検例を検討し、「び慢性過誤腫性肺脈管筋腫症」として報告したのが最初である。現在では *lymphangiioleiomyomatosis* に統一されており、厚生労働省難治性疾患克服・政策研究事業ではリンパ脈管筋腫症となった。

b. 疫学

まれな疾患であるため有病率や罹患率などの正確な疫学データは得られていない。平成 15 年度と 18 年度に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（以下研究班）で全国の医療施設を対象とした 2 回の疫学調査が行われ、264 人の患者情報が集まり検討された。その結果、本邦での LAM の有病率は 100 万人あたり約 1.9～4.5 人と推測されている。米国などからの報告でも人口 100 万人あたり 2～5 人と推測されている。平成 21 年度から LAM は特定疾患治療研究事業の対象疾患となっているが、平成 25 年度の LAM の医療受給者数は 586 人であった。

一方、TSC に合併する LAM 患者数に関しては、TSC 女性症例の肺の 26～40%にのう胞性変化（肺 LAM）を認めると報告されており、本邦の TSC-LAM 患者数は 2,000～4,000 人と推測されている。

c. 病因・病態

LAM は TSC-LAM と孤発性 LAM に分類されるが、両者とも TSC の原因遺伝子として同定された *TSC* 遺伝子の異常が発症に関与している。TSC は全身の臓器に種々の過誤腫を形成す

る遺伝性疾患であるが、原因遺伝子として *TSC1* (第9染色体) と *TSC2* (第16染色体) が同定されている。*TSC1* と *TSC2* はいずれも Knudson の “2-hit theory” で説明される腫瘍抑制遺伝子と理解され、それぞれは蛋白質ハマルチン (Hamartin) と蛋白質ツベリン (Tuberin) をコードしている。両蛋白質は結合して複合体となり、細胞内シグナル伝達系として知られる Akt 経路において、Rheb と呼ばれる低分子量 G 蛋白質を介してラパマイシン標的蛋白質 (mammalian target of rapamycin ; mTOR) を抑制し、細胞の増殖や成長を調節している。そのため、*TSC1* または *TSC2* の遺伝子変異によりハマルチン/ツベリン複合体が機能を失うと、恒常的に mTOR が活性化された状態となり過剰な細胞増殖などにつながる。TSC では先天的に *TSC1* または *TSC2* のいずれかで片方の対立遺伝子の変異を有しており、後天的にもう片方の対立遺伝子にも変異が生じることによって腫瘍病変が出現すると考えられている。一方、孤発性 LAM は体細胞において *TSC2* 遺伝子変異 (2-hit) が生じることにより発生すると考えられている。

TSC 遺伝子異常により形質転換した LAM 細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成すると考えられている。また、LAM 細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を強く発現し、LAM 病変内には豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM 病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

d. 症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は30歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、*TSC*-LAM の報告があるが、孤発性 LAM は極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤 (リンパ脈管筋腫、lymphangioliomyoma) 、腎血管筋脂肪腫に伴う症状 (腹痛、血尿、貧血など) を認める場合がある。

肺への嚢胞形成には、LAM 細胞からのプロテアーゼの産生と活性化が関与すると考えられており、気胸は胸膜直下に生じた嚢胞が破綻することにより頻回に合併すると考えられる。乳び胸水や腹水は、リンパ路の障害や LAM 病変を介することによる乳びの漏出によると考えられる。

聴診を含めた理学所見では、一般に特徴的なものはないが、*TSC* を合併している場合には、顔面の血管線維腫、爪囲線維腫、白斑などの皮膚病変を認めることがある。肺の高分解能 CT 画像は診断に非常に有用で、境界明瞭な薄壁を有する嚢胞 (径数 mm ~ 1cm 大が多い) が両肺野にびまん性に散在する像が特徴的である。胸部単純写真は CT に比べて感度が低く、正常、網状陰影、過膨張、胸水、等々の所見が病期に応じて認められる。肺機能検査では、肺拡散能の低下、閉塞性換気障害が最も多く認められる。腹部画像検査で腎血管筋脂肪腫やリンパ脈管筋腫 (後腹膜腔や骨盤腔の腫瘤影) を認めることがある。

女性において肺の高分解能 CT 画像で LAM に特徴的な所見が得られ、臨床的に *TSC* の診断が得られるか (この場合、大症状としての LAM を除外する) 、血管筋脂肪腫、乳び胸水または腹水、リンパ脈管筋腫のいずれかの所見が伴う場合は臨床的に LAM の診断が可能である

と考えられるが (Eur Respir J 2010 ; 35 : 14-26) 他の嚢胞性肺疾患の除外も注意深く行われなければならない。確定診断のためには経気管支肺生検や胸腔鏡下肺生検、あるいはリンパ節病変からの生検による LAM 細胞の確認が必要であるが、有用性とリスクを鑑みて手技を選択する必要がある。乳糜胸水や腹水中には LAM 細胞クラスターが検出され、LAM の診断が可能な場合がある。最近の研究により血清バイオマーカーとしての VEGF-D の有用性が報告されており、臨床的に利用できるようになれば、今後診断の一助となると思われる。

本邦における診断基準の詳細は、研究班による「リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準」を参照されたい (日本呼吸器学会雑誌 46:425-427, 2008. 本ホームページからダウンロード可)。指定難病としての LAM の診断基準は特定疾患での認定基準を踏襲している。臨床診断に必須項目のみの診断が含まれるため、厳密で注意深い CT 読影および他の嚢胞性肺疾患の鑑別を要する。

e. 治療

近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年 7 月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。進行性に呼吸機能が低下する症例において、さらなる進行を防止する目的で第一選択となるが、どのような時期や状態で開始するのが最適であるかは検討課題として残されており、現時点では個々の状況による判断が必要である。基本的には長期投与となり、薬剤性肺障害、感染症、口内炎、皮疹、卵巣機能障害など多岐にわたる副作用への対応が必要であり、適切な医療体制のもとで処方を行う。閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を単独あるいは併用して投与する。本症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、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い、再発防止策を講じる必要がある。酸化セルロースメッシュを使用した全肺胸膜カバリング術は、胸膜癒着を起こさずに LAM の気胸再発を予防できるため有用である。実施可能な施設では、再発を繰り返す LAM 症例に推奨される治療である。乳び胸水や腹水、リンパ浮腫には、脂肪制限食、生活指導、利尿剤などの内科的治療で管理可能な場合があるが、これらでは管理困難な場合にはシロリムス投与が選択肢となる。腎血管筋脂肪腫では症状や出血のリスクに際して、泌尿器科、腎臓内科などの関連診療科と連携のうえ腎動脈塞栓術または mTOR 阻害薬投与を検討する。結節性硬化症では血管筋脂肪腫に対して mTOR 阻害薬であるエベロリムスが承認されているため、TSC-LAM に合併した血管筋脂肪腫の治療ではエベロリムスが処方可能である。

肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

f. 予後

臨床経過は多様であり、慢性に進行し呼吸不全に至る予後不良な症例もあれば、無治療でも進行が緩徐で長期間にわたり呼吸機能が良好に保たれる症例もある。しかし、LAM のうちのどれだけの割合が進行して重症化しやすいのか、明らかにはなっていない。

平成 15・18 年度に本邦で行われた全国調査の結果、10 年予測生存率は 85%であったが、横断的調査であり参考値である。米国 LAM Foundation による登録患者 410 症例からの解析の結果、10 年生存率（移植なし）は 86%と報告されている。予後を予測する因子として、肺の病理組織学的重症度や CT による嚢胞性病変の定量評価、肺拡散能や 1 秒量などの呼吸機能に関する報告がなされている。上記の全国調査において、労作時の息切れを初発症状とする症例では自然気胸を初発症状とする症例に比して生存率が有意に低下していたが、過去に比して早期診断される傾向にある昨今においては一概にいえず、やはり症例毎の経過観察が重要と考えられる。高齢または閉経後において進行が緩徐であるとの報告もなされている。

2) 診断

診断基準

診断確実例、診断ほぼ確実例、臨床診断例いずれも指定難病の対象とする。

リンパ脈管筋腫症（Lymphangiomyomatosis:LAM）は、平滑筋様細胞（LAM 細胞）が肺、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAM に一致する胸部 CT 所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1. 主要項目

(1) 必須項目

LAM に一致する胸部 CT 所見（注 2）があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

(2) 診断の種類：診断根拠により以下に分類する。

診断確実例：必須項目 + 病理診断確実例（注 3）

診断ほぼ確実例

-1 組織診断例：必須項目 + 病理診断ほぼ確実例（注 3）

-2 細胞診断例：必須項目 + 乳糜胸腹水中に LAM 細胞クラスター（注 4）を認めるもの

臨床診断例

-1 : 必須項目 + LAM を示唆する他の臨床所見（注 5）

-2 : 必須項目のみ

2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ブラ , プレブ
- ・COPD (慢性閉塞性肺疾患)
- ・ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)
- ・シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・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
- ・Birt-Hogg-Dubé 症候群
- ・リンパ球性間質性肺炎 lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
- ・Light-chain deposition disease

3 . 指定難病の対象範囲

上記 いずれも対象とする。

但し、臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部 CT 画像(高分解能CT)も提出すること。

(注5)の(2)または(4)にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像(腹部や骨盤部のCTあるいはMRI)を胸部CT画像に加えて提出すること。

(注1) LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

(注2) LAM に一致する胸部CT所見

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。高分解能CT 撮影(スライス厚1~2mm)が推奨される。

(注3) 病理学的診断基準

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)に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

(1) LAM細胞の所見

HE染色

LAM細胞の特徴は、細胞は紡錘形~細類上皮様形態を呈し、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、細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。