

重点研究分野

リンパ脈管筋腫症

1. 概要

リンパ脈管筋腫症 (LAM) とは、主に若い女性が罹患するまれな進行性の嚢胞性肺疾患である。LAM には、神経皮膚症候群のひとつであり、常染色体優性遺伝の形質をとる結節性硬化症 (TSC) に合併する TSC-LAM と、体細胞 TSC 遺伝子の突然変異にともなう孤発性で非遺伝性の LAM がある (孤発性 LAM または S-LAM)。後者は、肺、腎臓および体幹リンパ組織だけを侵す。どちらも一般的に進行性労作性呼吸困難が進展する。LAM には気胸 (患者の約 70%) や乳糜胸症 (約 30%) が合併する。平滑筋様細胞による肺間質のびまん性浸潤および肺実質の嚢胞性破壊のため、月に FEV1 6~9 cc、FVC 5 cc の割合で肺機能が低下する。平滑筋様細胞の起源は明らかでないが、移植肺にも再発が認められることから、遠隔部位からの転移が少なくともひとつの発病機序であろう。TSC-LAM 患者の約 70~80% および S-LAM 患者の 50% に腎血管筋脂肪腫が認められる。日米加三カ国の国際共同臨床試験により mTOR 阻害剤であるシロリムスが LAM の進行を抑制することが確認され、2012 年より厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業の中で医師主導治験が実施されている。

2. 疫学

15,000 人あたり 1 人の女性が TSC-LAM を有すると推定される。本推定は、世界中に存在する TSC 患者が 150 万人であり男女比が等しく、女性患者の 30~40% に肺嚢胞性変化があるという仮定に基づいている。孤発性 LAM の有病率は女性 100 万人あたり約 1~3 例と考えられる (世界中で計 3,000~10,000 人の女性)。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「呼吸不全に関する調査研究」班による全国アンケート調査では、調査では、我が国で 264 例の LAM が確認された。そのうち、39 例が調査時に死亡していた。予測 15 年生存率は 76% であるが、約 7 割の症例が気胸を経験し、在宅酸素療法を受けている患者も 36% おり、QOL に大きな問題を抱えている。

3. 原因

90 年代後半に LAM は癌抑制遺伝子であるハマルチン遺伝子 (TSC1) 座 (9q34) および第 16 染色体上のツベリン遺伝子 (TSC2) 座 (16p13.3) のどちらか一方における突然変異によって誘発されることがわかった。ツベリンおよびハマルチンは栄養取り込み、細胞サイズおよび増殖を調節する PI3K/PKB (Akt) /mTOR/S6K シグナリング経路の主要な構成要素であり、これらの蛋白の機能異常は、細胞の異常増殖を惹起する。この異常細胞は LAM 細胞と呼ばれ、肺や腎臓に転移して、異常増殖により、臓器障害を起こす。

4. 症状

主な症状は肺病変によるもので、労作性呼吸困難、咳嗽、血痰、喘息様の喘鳴、などを認める。また、気胸、乳び胸水、腹水を合併すると、それに伴う胸痛、呼吸困難、腹満を認めることがある。腎臓の血管筋脂肪腫から出血を認めることもある。結節性硬化症では、LAM による症状の他に、てんかん、皮膚病変など結節性硬化症による症状も認められる。一般に、LAM はゆっくり進行し、肺病変 (のう胞) の進行と共に、呼吸機能が低下し息切れ等がみられる。進行の速さは患者さん毎で異なり、長期間にわたって安定した呼吸機能を示す患者がいることもわかっている。

5. 合併症

気胸 (患者の約 70%) や乳糜胸症 (約 30%) が合併し、また、TSC 関連 LAM (TSC-LAM) 患者の約 70~

80%および S-LAM 患者の 50%に腎血管筋脂肪腫（AML）が認められる。これは脂肪、平滑筋および血管を含む珍しい過誤腫で、肺に認められる LAM 細胞の由来のひとつである可能性がある。

6. 治療法

シロリムス（商品名 Rapamune）2mg を連日服用する。2006-2010 年に日米加三カ国で実施された国際共同治験では、46%の中等～重症患者において一年間の服薬により肺一秒量の改善が見られた。改善が見られなかった患者においても、肺一秒量の減少が阻止されるということが確認された。しかし、服薬により、口内炎や高脂血症、下痢などの軽症の副作用や心内膜炎、シロリムス肺臓炎などの重篤な副作用もみられることから、投薬は専門の医師により実施されるべきであろう。

7. 研究班

- ① 難治性呼吸器疾患克服研究事業リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 研究班
- ② 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班