

## <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。

① 診断確実例: 必須項目 + 病理診断確実例(注3)

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例: 必須項目 + 病理診断ほぼ確実例(注3)

②-2 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

③ 臨床診断例

③-1 : 必須項目 + LAMを示唆する他の臨床所見(注5)

③-2 : 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、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(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①②③いずれも対象とする。

但し、③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。さらに、(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

① HE染色

LAM細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～細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 $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)抗体、抗HMB45 抗体(核周囲の細胞質に顆粒状に染色)に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER)抗体、抗progesterone receptor (PR)抗体に陽性を示す。LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

(2) LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確定:

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

病理診断ほぼ確定:

(1)-①(HE染色所見)+1)-②の $\alpha$ -SMA (+)+HMB45 (-)かつ、ERかPRのいずれか一つでも陽性の場合。

(注4) LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。 $\alpha$ -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40(あるいは VEGFR-3)による免疫染色で確認する。

(注5) LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

(1)結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン(日皮会誌:118 (9)、1667—1676, 2008)に準じる。

但し、「臨床診断例」の場合では LAM の病理診断や細胞診断が得られていない状況であるため、

LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

なお、LAMが主となる診断の場合と、結節性硬化症が主となる診断の場合の腎血管筋脂肪腫に対する治療適用基準には一定の見解が得られていないので、注意が必要である。

(2)腎血管筋脂肪腫の合併(画像診断可)

- (3) 穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併
- (4) 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

<重症度分類>

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

【重症度分類】★重症度Ⅰ～Ⅳとし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。						
	呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
Ⅰ	$80\text{Torr} \leq \text{PaO}_2$	$80\% \leq \%FEV_1$		4cm 未満、かつ症状や動脈瘤(径 5mm 以上)を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
Ⅱ	$70\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 80\text{Torr}$	$70\% \leq \%FEV_1 < 80\%$	1 年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4 cm 以上であるが、症状や動脈瘤(径 5 mm 以上)を認めない	内科的管理*によりコントロールされている(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	症状を有するリンパ脈管筋腫
Ⅲ	$60\text{Torr} \leq \text{PaO}_2 < 70\text{Torr}$	$40\% \leq \%FEV_1 < 70\%$		大きさに関係なく症状*を認める(*背部痛、腹痛、血尿など)、あるいは径 5 mm 以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難(*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など)	
Ⅳ	$\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$	$\%FEV_1 < 40\%$		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. 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。