

症例報告

長期間大量の消化管出血をきたし胸腹部にわたり腫瘍を形成したリンパ管腫症の1例

本村 学¹ 小山信一郎² 大中 俊宏¹
岡野 良¹ 西田 淳二³ 兵頭 隆史⁴
山田 茂樹⁴

症例は24歳、男性。呼吸困難、血痰、下部消化管出血を主訴に当院入院。入院時よりDICを合併し、上部・下部消化管内視鏡では広範な粘膜面よりの出血を認めた。胸部CT上、縦隔に気管、大動脈、心臓を取り囲み気管支血管束に沿って浸潤する軟部組織濃度の腫瘍影を認めた。患者は13才時に特発性乳び心膜症の診断にて心膜開窓術・下部胸管結紮術を施行されていたため、その標本を入手し検討した結果、リンパ管腫症と診断した。放射線療法、サリドマイド内服療法などを施行したが、死の転帰となった。剖検にて縦隔・左胸腔・後腹膜に浸潤するリンパ管腫症と診断された。本症例のように胸腹部にわたる浸潤を認め、重篤な消化管出血と呼吸器症状を同時に呈したリンパ管腫症の報告は、我々が調べた範囲において認められず、稀な症例と思われた。

(キーワード：リンパ管腫症、慢性DIC、放射線療法、サリドマイド)

I はじめに

リンパ管腫 (lymphangioma) は、リンパ管の増殖がみられる遅発育性の良性疾患で、小児の頸部、皮膚、軟部組織によく認められる。一方、リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) はリンパ管腫が、肝、軟部組織、骨、脾、縦隔、肺などに多発性にみられる稀な疾患である¹⁾。今回我々は、慢性DICを合併し、胸腹部にわたり巨大な腫瘍を形成したリンパ管腫症を経験したので報告する。

II 症例

症例：24歳、男性。

主訴：呼吸困難、血痰、タール便。

既往歴：1989年9月(13歳時)、特発性乳び心膜症。1990年2月、心膜開窓術・下部胸管結紮術。1995年12月、左血性胸水で胸腔ドレナージ。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

現病歴：2001年4月(24歳時)中旬、タール便

出現。同年5月5日、上部消化管出血にて入院。この時、上部・下部消化管内視鏡にて、胃・十二指腸、大腸の粘膜面から広汎に出血を認め、さらに、血液検査でDICも認めた。保存的治療で一時症状軽快したため外来通院となったが、6月7日、心不全、DICの進行を認めたため再入院となった。

入院時現症：身長164cm、体重35.9kg、体温36.7℃、血圧104/60mmHg、脈拍120/min、整、るいそう著明。眼瞼結膜に貧血あり、黄疸なし、頸静脈怒張あり。胸部聴診上、左中下肺野の呼吸音低下を認め、両肺に喘鳴を聴取した。心雑音なし。腹部は平坦、軟で圧痛なく、肝脾触れず。表在リンパ節触知せず。四肢に浮腫なし。皮下出血なし。神経学的所見は異常なし。

入院時検査所見(表1)：入院前に輸血を受けていたが、Hb9.1、血小板2万と低下していた。凝固線溶系検査は異常値を示し、DICスコアは10点でDICの併発と診断した。また、低栄養状態を反映し、血漿蛋白、脂質検査に異常を認め

1) 自治医科大学附属大宮医療センター 総合診療科
2) 同呼吸器内科
3) 同血液内科
4) 同病理部

表1 Laboratory Data on Admission

Complete blood count		Blood chemistry	
WBC	6,280/ μ l	TP	6.0g/dl
RBC	297 \times 104/ μ l	Alb	3.1g/dl
Hb	9.1g/ μ l	T-Bil	0.54mg/dl
Ht	28.0%	AST	17mU/ml
Plt	2.0 \times 104/ μ l	ALT	13mU/ml
ESR	9mm/hr	LDH	154mU/ml
		ALP	159mU/ml
Coagulation tests		BUN	10mg/dl
PT	13.6sec	Cr	0.50mg/dl
APTT	54.3sec	T-cho	117mg/dl
Fibrinogen	158mg/dl	TG	57mg/dl
FDP	74.3 μ g/ml	CRP	3.89mg/dl
D-dimer	30.1 μ g/ml	Arterial blood gas (room air)	
TAT	17.7ng/ml	pH	7.43
AT-III	82%	PaCO ₂	38.8mmHg
PPIC	6.2 μ g/ml	PaO ₂	77.8mmHg
Tumor markers		HCO ₃	25.7mmol/l
CEA	0.6ng/ml	BE	2.1mmol/l
CA19-9	4.4U/ml	SaO ₂	95.8%

FDP : fibrin/fibrinogen degradation product, TAT : thrombin anti-thrombin complex,
AT-III : antithrombin III, PPIC : plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex

た。血液ガス分析では室内気吸入下で PaO₂ の軽度低下を認めた。腫瘍マーカーを含めた他の検査には特に異常を認めなかった。入院時の胸部レントゲン写真では、右肺門部腫脹と左肺野の含気の消失を認めた(図1)。入院時の胸部造影 CT では、縦隔条件で、気管、大血管、心臓を取り囲むように、造影されない軟部組織濃度腫瘍影が認められた(図2)。左肺の胸膜は著明に肥厚し、内部には石灰化が単純 CT で確認された。肺野条件では、右肺門部に気管支血管束の著明な肥厚を認めた。腹部骨盤造影 CT では、異常な soft tissue density mass を、腹腔動脈周囲から上腸間膜動脈周囲を中心に認めた(図3)。上部・下部消化管内視鏡では、胃・十二指腸、大腸に、腫瘍、潰瘍は認めなかったが、広汎に粘膜面からしみ出すような斑状の出血を認めた。生検は DIC のため施行できなかった。

臨床経過：乳び心膜症手術時の組織所見でリンパ管腫を認め、画像所見でリンパ管に関連した病変の拡がりを認めたことから、リンパ管腫

症と診断した。入院時より、抗凝固剤(FOY, 低分子ヘパリン, メシル酸ナファモスタット)など保存的治療も試みたが、DIC や症状の改善は認められず、持続する下血のために頻回の輸

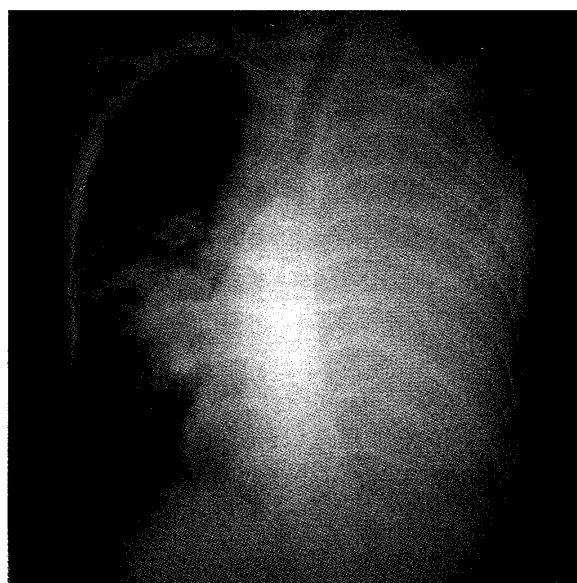


図1 入院時胸部単純写真
右肺門部腫脹と左肺野の含気の消失を認めた。

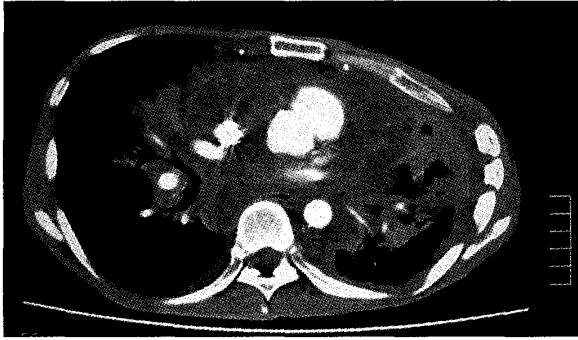


図2 胸部過影CT (縦隔条件)

気管, 大血管, 心臓を取り囲むように, 造影されない soft tissue density mass を認めた。左肺の胸膜は著明に肥厚していた。

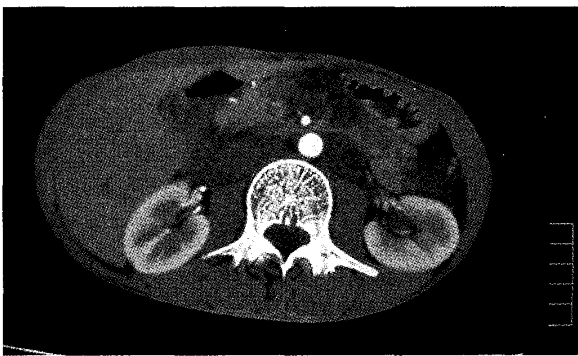


図3 腹部造影CT

腹部にも異常な soft tissue density mass が, 腹腔動脈周囲から上腸間膜動脈周囲を中心に認められた。

血を必要とした(図4)。そのため入院中は中心静脈栄養管理で, 殆どの期間が絶食であった。薬剤によるコントロールが困難であるため, 2001年8月より放射線療法を, 縦隔, 左胸部へ21.6Gy, 後腹膜上部へ25Gy 行った。しかし, 症状の改善は認めなかった。そのため, 同年12月6日から本大学倫理委員会の承認および本人家族の承諾の上, サリドマイドを100mgより開始した。12月26日持続していた下血が消失し, 輸血量が著明に減少した(図4)。しかし, 2002年5月になり再度下血の増加を認め, 以後, 原病による呼吸不全, 心不全(拡張障害)の進行をきたし, 6月29日死亡された。経過中, DICの改善は認められなかった。

剖検では病変は, 縦隔, 左胸腔, 後腹膜に及んでいた。

剖検病理所見(図5): 気管支, 肺動脈周辺部では, 気管支壁に広汎に腫瘍の増生を認めた。また, 心膜と胸膜は腫瘍と一塊となり, 判別困

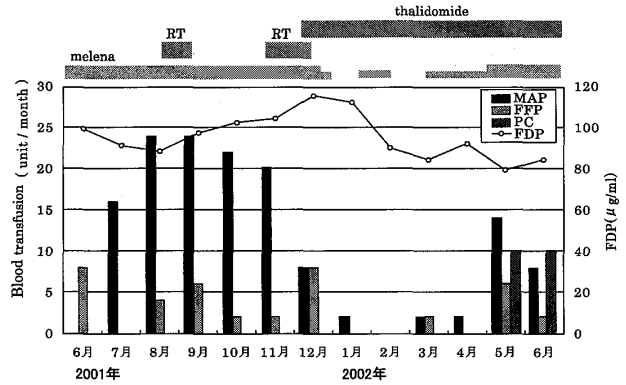


図4 臨床経過

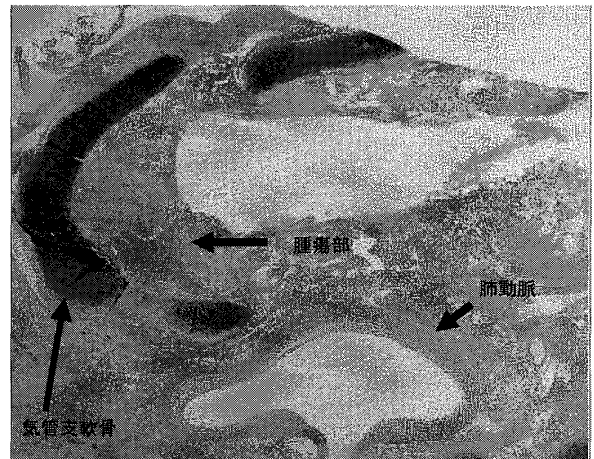


図5 剖検病理所見

気管支, 肺動脈周辺部 (H&E 0.5×) 気管支壁に広汎に腫瘍の増生を認めた。

難であった。左室壁と肺の境界部には腫瘍とともに線維化が認められた。消化管は粘膜下層に拡張したリンパ管が分布し, 粘膜下層は線維化が著明であった。サリドマイドの合併症である血栓症の所見は認めなかった。

III 考察

リンパ管腫 (lymphangioma) とは, 多発性の囊胞やスポンジ様物として認められる遅発性のリンパ管が増殖する良性腫瘍であり, 一般に小児の頸部, 皮膚, 軟部組織によく見られる腫瘍である。また, リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) は, リンパ管腫が多発性に肝, 軟部組織, 骨, 脾臓, 縦隔, 肺などに起こるまれな疾患である。特に肺, 縦隔に認められるリンパ管腫症は, 乳糜胸, 乳糜心膜などを伴うことが知られている²⁾。本症例は, 小児期に特発性乳び心膜症の診断で, 心膜開窓術を施行されており, 当時その原因は明らかでなかった。しかし,

今回の入院にて当時の組織標本を前医から入手した結果、臨床的所見と合わせてリンパ管腫症と診断された。

リンパ管腫は、予後良好であるが、リンパ管腫症は、それ自体がまれな疾患であり、病変が存在する臓器の障害や、DICの合併³⁾⁴⁾などにより予後不良な疾患である⁵⁾。本症例においては、胸腔、縦隔の病変は、それぞれ、呼吸機能、心機能低下の原因となり、後腹膜の病変は、腸管において、二次性のリンパ管拡張を引き起こし、DICの存在下にコントロール困難な消化管出血の原因となったと考えられた。リンパ管腫症における消化管出血は、腸管内腫瘍形成例で報告があるが、頻度としては少なく、原因の一つとして、腸管のリンパ管障害によりリンパ管内に血液が流入することが関係していると推測されている。胸腹部にわたる広汎な浸潤をきたしたリンパ管腫症は極めてまれで報告も少なく、多彩な臨床症状を呈し予後不良であった報告は、成人においては、我々が調べた範囲で見当たらない⁶⁾。

本症例のDICの原因は、感染症、他の腫瘍、血管内溶血、明らかな組織損傷、血管病変などDICとなる基礎疾患を認めず本疾患が原因と考えられた。本症におけるDICの機序として、腫瘍自体がプラスミンを産生しDICを引き起こしているとの説⁷⁾と、腫瘍の肝臓・脾臓浸潤により血小板、フィブリノーゲンの消費が起こるとの説⁸⁾がある。後者においては、画像上脾臓病変を認めたものに対し、部分的な脾動脈塞栓術を施行し、DICを改善させたとの報告がある⁹⁾。しかし、本症例においては、画像上、肝臓・脾臓病変を認めず、また剖検においてもそれは明らかでなかった。そのため、本症例においては、前者による可能性が高いと考えた。

リンパ管腫症に対する治療として、放射線療法⁹⁾およびIFN α ¹⁰⁾が報告されている。本症例では放射線療法を縦隔、左肺および腹部に施行した。治療報告例では、治療後画像所見、臨床症状の改善を認めているが、本症例では、放射線療法後6ヶ月を経過しても画像上の改善や、消化管出血、DICの改善を認めず、その効果については明らかでなかった。この症例において、放射線療法が奏効しなかった理由として、病変

範囲が広汎で、十分な照射が困難であったこと、発症から治療に至るまでかなり時間が経過していたことが関係していると考えられた。IFN α は、保険適応の問題と極度の血小板減少から投与していない。

リンパ管腫症は、リンパ管内皮細胞増殖があり、antiangiogenesis作用を持つ薬剤が治療薬となる可能性が考えられている¹¹⁾。サリドマイドは催奇形性があるためわが国においては発売中止となった薬剤であるが、現在腫瘍血管新生阻害作用があるといわれており、臨床的に多発性骨髄腫に対して有効であるとされている¹²⁾。腫瘍血管新生阻害作用による腫瘍の退縮と、それに伴うDICの改善、消化管出血の軽減を期待してサリドマイド療法は行われた。

本症例においては、サリドマイド投与後、腹部膨満感、眠気以外副作用なく、投与後DICの改善は見られなかったものの、下血は改善し、輸血量が著明に減少した。DICの改善無しに下血が改善した理由は不明であり、その解明は今後の課題である。これらの効果は、約4ヶ月間持続したが、その後下血の悪化を認め、再燃と考えられた。短期間ではあるが症状の改善を認めたことから、サリドマイド療法はリンパ管腫症の治療法の一選択肢として有用である可能性が示唆された。血管新生阻害剤は、現時点では決定的な治療法が存在しないため、本症の治療法として、今後期待されるところである。

本論文は、第504回日本内科学会関東地方会(2002年11月、東京)において発表した。

引用文献

- 1) Gilsanz V, Yer HC and Baron MG : Multiple lymphangiomas of the neck, axillae, mediastinum and bones in an adult. *Radiology* 120 : 161-162, 1976.
- 2) Shah AR, Dinwiddie R, Woolf D et al. : Generalized lymphangiomatosis and chylothorax in the pediatric age group. *Pediatr Pulmonol* 14 : 126-130, 1992.
- 3) Patton DF, Kaye R, Dickman P et al. : Partial splenic embolization for treatment of disseminated intravascular coagulation in lymphangiomatosis. *J Pediatr* 132 :

- 1057-1060, 1998.
- 4) Takahashi K, Takahashi H, Maeda K et al. : An adult case of lymphangiomas of the mediastinum, pulmonary interstitium and retroperitoneum complicated by chronic disseminated intravascular coagulation. *Eur Respir J* 8 : 1799-1802, 1995.
 - 5) Faul JL, Berry GJ, Colby TV et al. : Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomas, and lymphatic dysplasia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 1037-1046, 2000.
 - 6) Iwabuchi A, Otaka M, Okuyama A et al. : Disseminated intra-abdominal cystic lymphangiomas with severe intestinal bleeding. A case report. *J Clin Gastroenterol* 25 : 383-386, 1997.
 - 7) Dietz WH Jr, Stuart MJ : Splenic consumptive coagulopathy in a patient with disseminated lymphangiomas. *J Pediatr* 90 : 421-423, 1977.
 - 8) Thomas AM, Leung A and Lynn J : Abdominal cystic lymphangiomas : report of a case and review of the literature. *Br J Radiol* 58 : 467-469, 1985.
 - 9) Kandil A, Rostom AY, Mourad WA et al. : Successful control of extensive thoracic lymphangiomas by irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9 : 407-411, 1997.
 - 10) Laverdiere C, David M, Dubois J et al. : Improvement of disseminated lymphangiomas with recombinant interferon therapy. *Pediatr Pulmonol* 29 : 321-324, 2000.
 - 11) Salven P : Angiogenesis in lymphoproliferative disorders. *Acta Haematol* 106 : 184-189, 2001.
 - 12) Rajkumar SV : Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 1 : 20-28, 2001.

A case of lymphangiomatosis of the mediastinum, pleura and retroperitoneum with severe intestinal bleeding for a long period

Manabu Motomura*¹, Shinichiro Koyama*², Toshihiro Onaka*¹,
Ryou Okano*¹, Junji Nishida*³, Takashi Hyoudo*¹,
Shigeki Yamada*⁴

Abstract

A 24-year-old man was admitted to our hospital with the chief complaints of shortness of breath, bloody sputum and melena. Laboratory studies on admission revealed disseminated intravascular coagulation (DIC). Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract and the colon showed diffuse mucosal bleeding. A computed tomography (CT) scan of the chest revealed a large mediastinal mass with fatty attenuation. The mass involved surrounding structures including the great vessels, large airways, and heart. The chest CT scan also demonstrated the thickness of bronchovascular bundles. At the age of 13, he had been diagnosed as having primary chylopericardium, and underwent an operation for pericardial windows and a thoracic duct ligation. We had reexamined the specimens of his pericardium that had been resected at the age of 13. This pathological diagnosis had revealed lymphangioma. In addition to these histopathological findings, a diagnosis of lymphangiomatosis was made based on the extent of the lesions as assessed by roentgenographic studies and his clinical course. Despite any treatment (e.g. radiation therapy, thalidomide) his symptoms had progressively deteriorated. He was finally diagnosed with lymphangiomatosis of the mediastinum, left pleura and retroperitoneum on postmortem examination. In this paper we report a very rare case of lymphangiomatosis with respiratory failure and severe intestinal bleeding.

* 1 The Department of General Medicine

* 2 the Division of Respiratory disease

* 3 the Division of Hematology

* 4 and the Division of Pathology, Omiya Medical Center, Jichi Medical University.