

## 画像診断

## 軽症肺ランゲルハンス細胞組織球症の1症例

酒井希美子<sup>1)</sup> 大拙 祐治<sup>2)</sup> 平澤 泰<sup>1)</sup> 橋本 明栄<sup>1)</sup> 中村 憲二<sup>3)</sup>

**要旨：**症例は42歳，喫煙女性．胸部単純X線写真では数ミリ大の小結節影を示し，CTでは小葉中心性の小結節影および薄壁嚢胞影を全肺野末梢優位に認めた．胸腔鏡下肺生検にて，好酸球浸潤を伴う，S-100蛋白およびCD1a，CD4抗原陽性の活性化ランゲルハンス細胞の集積を認め，病変の分布密度は疎であったことから，早期病変を含む軽症の肺ランゲルハンス細胞組織球症と診断した．また，嚢胞影やスリガラス影を反映すると考えられた病理像は，Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease や小葉中心性肺気腫でも同様に認められる所見であった．肺ランゲルハンス細胞組織球症の様々な病期の混在を示唆する一方で，他の喫煙関連肺疾患の合併も否定できない症例であった．

**キーワード：**ランゲルハンス細胞組織球症，好酸球性肉芽腫症，喫煙，肺気腫，RB-ILD

Langerhans cell histiocytosis，Eosinophilic granuloma，Smoking，Pulmonary emphysema，Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease

## 緒言

肺好酸球性肉芽腫症 (eosinophilic granuloma) はランゲルハンス細胞 (Langerhans' cell, 以下L細胞) の増殖と好酸球浸潤による肉芽腫形成を特徴とする疾患で喫煙の関与が示唆されている<sup>1)-4)</sup>．最近では，肺ランゲルハンス細胞肉芽腫症 (Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis) または肺ランゲルハンス細胞組織球症 (Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, 以下肺LCH) と呼ばれる<sup>2,5)</sup>．画像所見として，上肺野優位に結節・空洞・嚢胞影をびまん性にみとめるが，病変の分布や形態は様々で多彩である．

今回我々は，画像診断上，軽症と考えられる肺LCH症例を経験した．胸腔鏡下肺生検より得られた肉芽腫の病理所見は，早期病変を示唆するものであり，同時に嚢胞も多数認めた．喫煙関連肺疾患との関連も考慮して，嚢胞形成機序についての考察を行い，画像・病理像を中心に提示する．

## 症例

患者：42歳，女性．看護師．

主訴：なし．

家族歴：父 膵癌．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：20本/日×24年．

現病歴：平成14年3月に職場健診にて，胸部単純X線写真上異常影を指摘されたため，4月3日当院にて胸

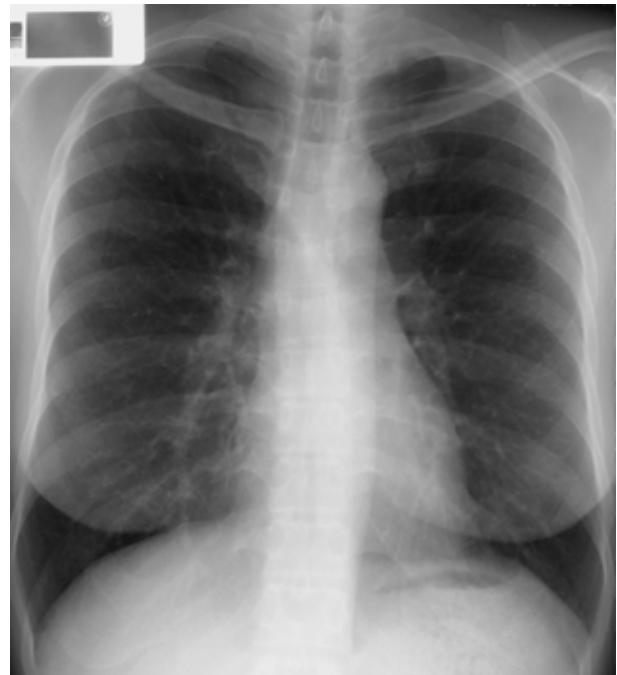


Fig. 1 Chest radiograph on admission showing several nodules measuring < 5 mm. They are bilateral and diffuse in the lung fields.

〒791 3310 愛媛県喜多郡内子町城廻 275 1

<sup>1)</sup>喜多医師会立内山病院呼吸器内科

〒783 8505 高知県南国市岡豊町小蓮

<sup>2)</sup>高知医科大学第2病棟

〒791 0281 愛媛県温泉郡重信町横河原 366

<sup>3)</sup>国立療養所愛媛病院呼吸器外科

(受付日平成14年11月15日)

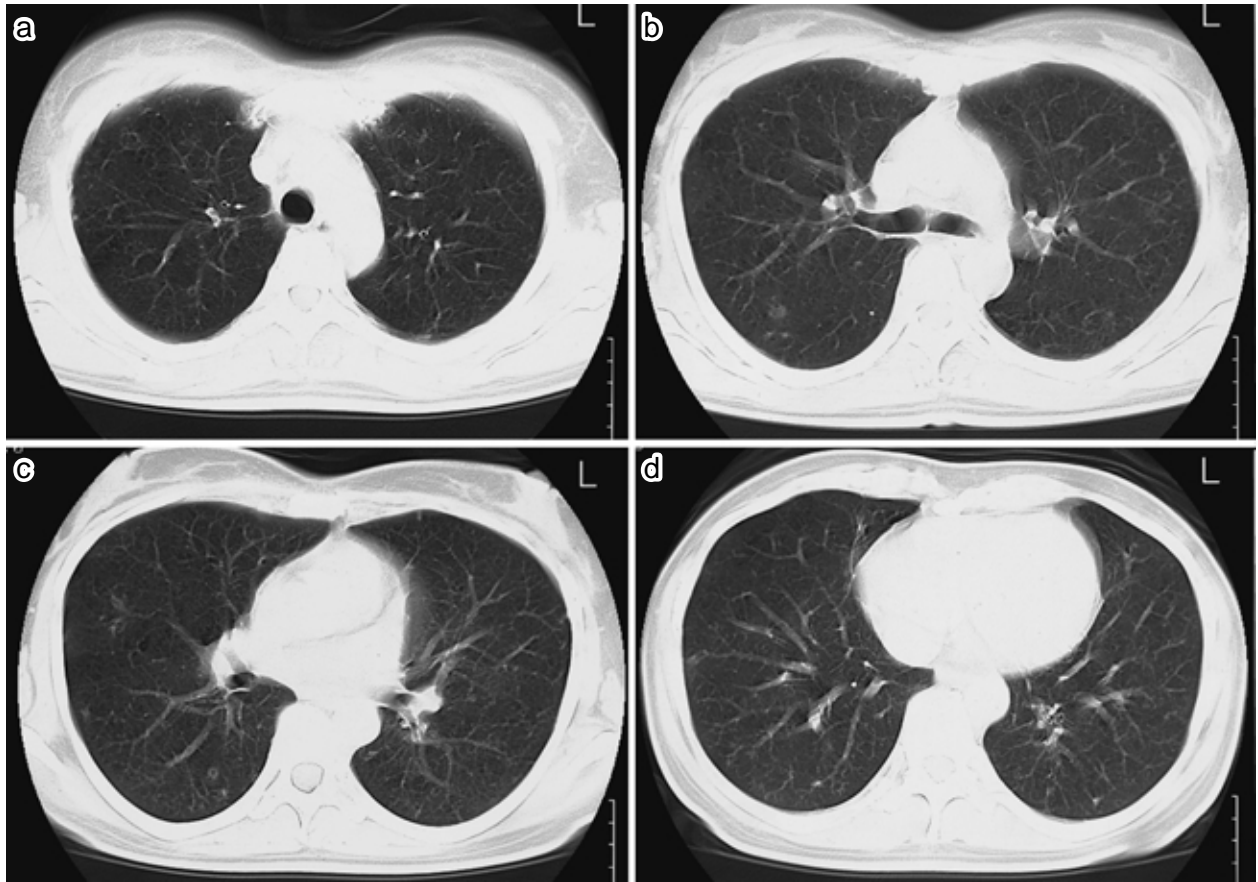


Fig. 2 Chest CT scan of the upper ( a ) middle ( b ) and lower ( c, d ) lung fields, showing small nodules ( some of which are cavitary ) Lt. in Fig. 2b, rt. in Fig. 2c ) and cystic lesions. Small nodules are distributed with peripheral predominance. Patchy areas of ground-glass opacity are also seen ( b ) The peripheral nodule in rt. S8 ( d ) was excised by VATS.

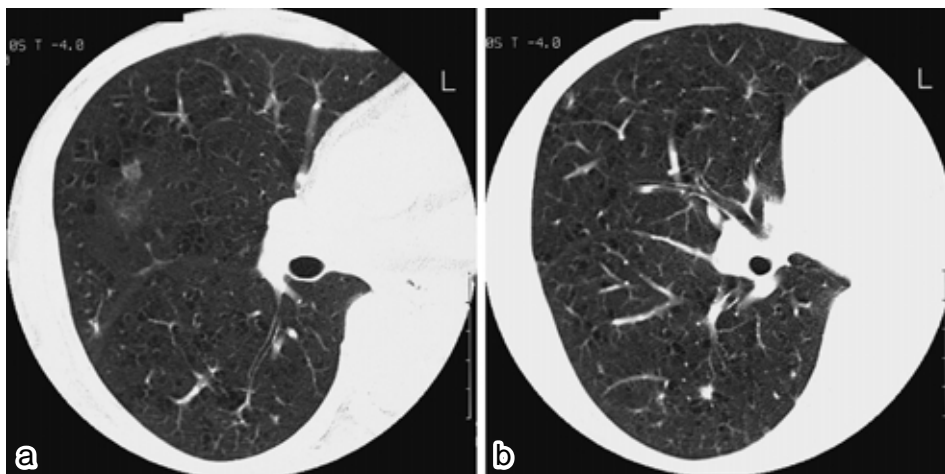


Fig. 3 HRCT scan showing nodules and multiple centrilobular thin-walled lung cysts. The cysts of various sizes ( mostly < 5 mm in diameter ) are round, but some are confluent. A ground-glass opacity ( a ) and nodules ( b ) adjoining the cysts are also observed.

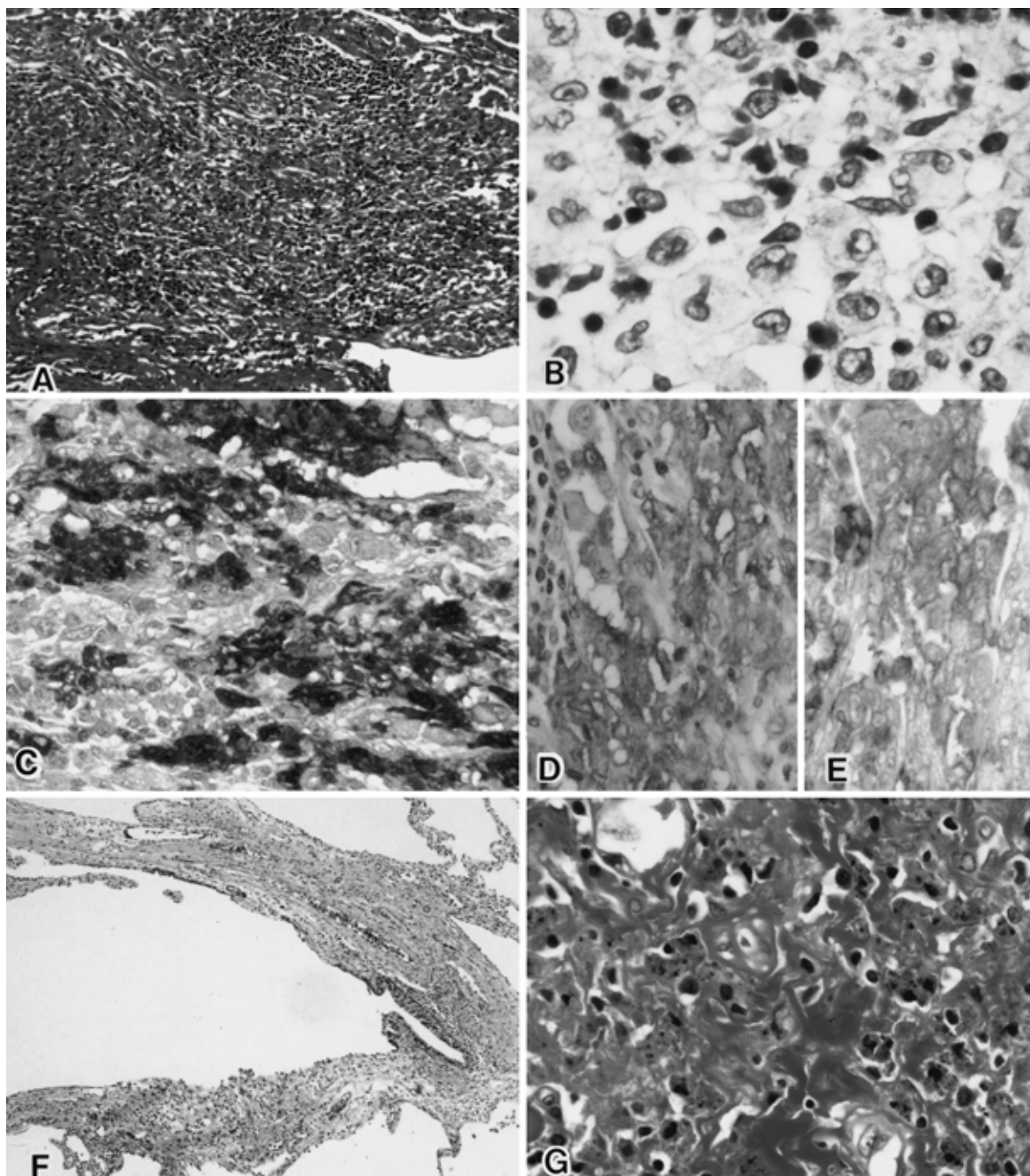


Fig. 4 Histopathological findings in a thoracoscopic lung biopsy specimen from the right S8

A : A part of the largest nodule, containing rich cellular components of Langerhans( L )cells, histiocytes, lymphocytes and eosinophils. × 110

B : Higher magnification of indented nuclei of L cells associated with eosinophils. × 750

C : Strongly positive staining of L cells with anti-S-100 protein. Note the positivity of the irregular nuclei themselves. × 430

D, E : Positivity of L cells with CD 1 a ( D ) and CD 4 ( E ) × 430

F : Fibrous thickening of the wall in a respiratory bronchiole and an alveolar duct. × 60

G : Higher magnification of dark yellowish pigment-laden macrophages. × 430

A, B, F, G : Hematoxylin-eosin stain

C, D, E : Avidin-biotin peroxidase complex stain

部 CT 検査を施行したところ、両肺野に数 mm 大の結節影を認めた。特に自覚症状はなかった。肺生検目的で 5 月 9 日国立療養所愛媛病院に入院した。

入院時現症：身長 156 cm，体重 56 kg，体温 35.8℃，脈拍 70/分，血圧 108/68 mmHg・左右差なし，呼吸数 16/分，表在リンパ節触知せず，心音，呼吸音および腹部に異常所見認めず，神経学的異常所見も認めなかった。

入院時検査所見：血液，尿検査，動脈血ガス分析，肺機能検査では異常を認めなかった。

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)：両側肺野に径 5 mm までの小結節影を認めた。

初診時胸部 CT (Fig. 2)・HRCT 写真 (Fig. 3)：両側全肺野末梢優位に径 2~7 mm の多発性小結節影を認め、一部は空洞化していた。より小さな径 1~2 mm の粒状影は小葉中心性に存在し、小葉間隔壁肥厚や斑状のスリガラス状陰影も認めた。HRCT では小葉中心性に 2~6 mm 大の嚢胞を全肺野に認め、部分的に明確な嚢胞壁が認められた。リンパ節腫大は認めなかった。1 カ月間の観察期間において著変は認められなかった。

入院後経過：5 月 13 日に右肺胸膜下 S8 の結節 (Fig. 2d) に CT 下マーキングを行い、同日胸腔鏡下肺生検が施行された。S8 と比較的ブラの多い S6 を部分切除した。5 月 22 日に当院へ転院し、経過観察を経て 5 月 31 日に退院した。病理組織所見は、S100 蛋白かつ CD1a, CD4 発現陽性を示す L 細胞の増生が結節状ないし不整な細胞の集積として主に胸膜下に認められた (Fig. 4A-E)。肉芽腫の L 細胞と組織球、好酸球およびリンパ球の割合は様々で、線維化はほとんど認めなかった。終末~呼吸細気管支周囲の不整形の線維化部には、いずれの部分においても L 細胞や好酸球を含まず、線維性・筋性肥厚を呈し拡張による嚢胞化が広くみられた (Fig. 4F)。また、細気管支壁には褐色色素を貪食したマクロファージやリンパ球の集積を認めた (Fig. 4G)。嚢胞は小葉中心性に存在し、一部胸膜下にも認めた。

臨床経過上他病変の合併は認めないことより、肺 LCH と診断した。病理・画像診断上肺 LCH としては軽症であり、症状もないことから、禁煙指導下に経過観察することとした。

## 考 察

肺好酸球性肉芽腫症 (近年では肺 LCH) は、病理学的に L 細胞の増殖を特徴とする疾患のうち肺に病変の主座を置くもので、多臓器病変の合併が少なく、予後の良い例が多いことから、他の進行性全身性組織球症である Hand-Schuller-Christian 病および Letterer-Siwe 病とは臨床的に異なると考えられている<sup>2,3)</sup>。肺 LCH の診断は、基本的には肺生検による組織診断が望ましいとされ

ているが、TBLB 検体で L 細胞性肉芽腫を証明するか、典型的臨床・画像所見とともに BAL 液中の L 細胞が総細胞数の 5% 以上を占める時も組織診断と同等とみなされる<sup>6)</sup>。また、HRCT で典型的な画像所見を呈している症状が軽い例は、肺生検の絶対的必要性はないと考えられる。

本症例は無症状で 42 歳の喫煙女性に認められた、全肺野に小葉中心性の小結節影を呈する肺疾患である。小結節影の数は少ないものの、嚢胞影や少数ながら空洞性結節も同時に認めており、すべての陰影を呈しうる疾患としては肺 LCH が疑われた。病変の分布は軽度で、嚢胞は薄壁を伴うものと壁をみとめないものが混在し、HRCT のみで断定できる典型像とはいえなかった。軽症で無症状である本症例は肺生検の絶対適応ではないと考えられたが、本人の希望もあり肺生検により肺 LCH と確定診断した。

肺 LCH の CT 所見の特徴は<sup>7)</sup>、通常 5 mm 未満の結節影が小葉中心性または細気管支周囲に存在し、壁厚の程度が様々な空洞性結節も認める。上葉優位で、肋骨横隔膜角に存在しない場合は鑑別診断に有用である。より進行した状態では、薄壁を伴う嚢胞が主体になる。嚢胞は、融合したりいびつな類円形を呈することが多く、呼吸不全にいたるような線維化の強い例では進行した肺気腫に類似した像を呈する。結節影、空洞性結節影および嚢胞影は、通常同時に認められ、肺 LCH を強く疑う特徴的所見である<sup>8,9)</sup>。結節陰影をほとんど認めないとされる肺リンパ脈管筋腫症 (Lymphangiomyomatosis) も結節・嚢胞・スリガラス影を呈することがあり、本症例のように女性に発症し、胸部単純 X 線写真上とらえられないような嚢胞性陰影を全肺野にびまん性に認める場合は鑑別を要する<sup>8)</sup>。また、本症例で認められた、周囲を正常な肺実質で囲まれた嚢胞は軽症の小葉中心性肺気腫像とも考えられ、一部に認められた斑状のスリガラス影や小結節影は RB-ILD でも呈しうることから、喫煙関連肺疾患の影響も考慮した。

肺 LCH の病理像は、細胞増殖期から細胞増殖嚢胞期を経て癒痕期・硬化性嚢胞期に至ると考えられている。本症例は、豊富な L 細胞とリンパ球・好酸球から成る肉芽腫性病変と、細胞成分の乏しい嚢胞性病変を同時に認め、一元的には早期および終末期の病変が混在していると考えられた<sup>9)-11)</sup>。また、喫煙者に認められるような CD8+リンパ球優位な肺野に比べ、結節部では CD4+リンパ球が増加し CD4+L 細胞を認めたことは、活性化された L 細胞増殖による早期 LCH 病変の存在を示唆した<sup>10,11)</sup>。多彩な病理像を呈しながらも、病変の分布密度は低いことから、本症例は軽症 LCH であると考えられた。

同一標本上では、明確な硬化性嚢胞を除くすべての病期と考えられる所見を認めたが、陳旧化した嚢胞のうち、小葉中心性肺気腫との鑑別が困難な、壁が薄く細胞成分がほとんどないものも認められた。岩井らの報告によると、肺LCHとしての嚢胞病変とは別に、癒痕組織の周辺に肺気腫像を認めることはめずらしくないとしている<sup>12)</sup>。また、病理像で認められた終末・呼吸細気管支の拡張による気腫と周囲の線維性変化、リンパ球や色素沈着マクロファージの集積像は、肺LCHでもしばしば認められる所見であるが、喫煙歴から喫煙関連疾患である肺気腫やRB-ILD合併の所見としても考えられた<sup>13)</sup>。すなわち、肺LCHの様々な病期の混在を示唆する一方で、RB-ILDや小葉中心性肺気腫の併存も完全には否定できない所見であった。嚢胞像が、早期病変からの移行像として確定できないことも、喫煙関連疾患の合併を疑う根拠となった。

肺LCHの嚢胞の形成機序としては、これまでに①肉芽腫中心部の破壊欠損・壊死による空洞化から嚢胞を生じる場合<sup>12)</sup>、②肉芽腫病変の分布した細気管支～末梢気道壁内のトーン成分が破壊され、気道外からの牽引やチェックバルブ機構が働き、内圧が亢進することによって嚢胞が生じる場合<sup>14)</sup>、③癒痕形成による傍癒痕部肺気腫を生じる場合<sup>14)</sup>が考えられている。本例では、大小の結節性病変には線維化はほとんどみられず、嚢胞を認める線維化部ではL細胞や好酸球を全く認めなかったことから、結節性病変と嚢胞化部分との移行病変が観察されなかったことになる。従って、細気管支やその周辺部を巻き込んだ肉芽腫がみられないことより、細気管支を起源とした嚢胞化(②)に関しては言及できず、肉芽腫中心部の破壊欠損・壊死(①)を示唆する所見は認めなかった。嚢胞構造の部分にL細胞や好酸球がみられないことより、発生部位を特定した移行所見を推定することは困難であり、本症例の嚢胞は、肉芽腫の線維化の起こる過程で周囲の気管が巻き込まれてチェックバルブ機構などにより拡張して形成されたと類推した。この点に関しては、症例の蓄積による更なる検討が必要と考えられる。仮に本症例で認められた嚢胞が肉芽腫の終末像であれば、1個体内で無症候性に肉芽腫の形成・消退を繰り返していたと考えられ、事実これまでに報告されている肺LCHの改善例においても、CT所見上気腫の変化を残しているものがある<sup>15)16)</sup>。ときに日常診療で遭遇する若・中年喫煙者の気腫像に、肺LCHの自然消退例が含まれている可能性がある。

肺LCHの発症機序については明らかにされていないが、自然寛解があることや禁煙が奏効することからは<sup>15)~17)</sup>、喫煙その他の因子に対するL細胞の非腫瘍性反応性増殖の可能性が示唆されている。L細胞のほとん

ど認められない線維化・嚢胞像を呈する中間期以降の病変は、画像での典型例を除いて鑑別診断が困難であり特異性にも欠ける。肺生検の適否については、侵襲性も考慮して患者側の負担を最小限にすべきであるが、肺LCHの検討には、特異的变化を多く含む早期病変の集積が必要であると思われた。

肺LCH症のほとんどは無症状のことが多く、これまでに報告されている肺生検の組織像は、L細胞が減少し始める細胞増殖嚢胞期から硬化性嚢胞期がほとんどである。今回、終末期とも考えられる嚢胞像も見られたが、L細胞の非常に豊富な早期肉芽腫像が得られたため、対応する画像とともに報告した。

## 文 献

- 1) Lichtenstein L: Histiocytosis X. Arch Pathol 1953; 56: 84-102.
- 2) Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. N Engl J Med 2000; 342: 1969-1978.
- 3) Hance AJ, Cadranel J, Soler P, et al: Pulmonary and extra pulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocytosis X). Semin Respir Med 1988; 9: 349-368.
- 4) Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, et al: Decreased Tobacco-Glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 145-150.
- 5) Cline MJ: Histiocytes and histiocytosis. Blood 1994; 84: 2840-2853.
- 6) Auerswald U, Barth J, Magnussen H: Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. Lung 1991; 169: 305-309.
- 7) Webb WR: Diseases characterized primarily by decreased lung opacity, including cystic abnormalities, emphysema, and bronchiectasis. In: Webb WR, Müller NL, Naidich DP, eds. High-Resolution CT of the Lung. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, Pennsylvania, 1996; 4: 227-269.
- 8) Moore AD, Godwin JD, Müller NL, et al: Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. Radiology 1989; 172: 249-259.
- 9) Tazi A, Soler P, Hance AJ: Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Thorax 2000; 55: 405-416.
- 10) Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, et al: Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmo-

- nary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1531-1536.
- 11) Colasante A, Poletti V, Rosini S, et al: Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis and peripheral adenocarcinomas of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 752-759.
- 12) 河端美則, 兼子 耕, 永山剛久, 他: 肺好酸球性肉芽腫症の病理と病理発生をめぐって. *呼吸* 1996; 15: 1317-1327.
- 13) Myers JL, Veal CF, JR, Shin MS, et al: Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-884.
- 14) 岩井和郎, 大崎 暁, 平賀洋明, 他: 肺好酸球性肉芽腫症の病理所見: 組織発生を中心として. *日呼吸会誌* 1983; 21: 553-563.
- 15) 山脇 功, 河谷清実, 宇野博子, 他: 短期間に自然寛解した肺好酸球性肉芽腫の1例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 90-94.
- 16) 水谷 宏, 堀場通明, 進藤 丈, 他: 喫煙開始30年後に急速に発症し, 禁煙せずに改善した肺好酸球性肉芽腫症の1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 852-856.
- 17) Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, et al: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-1455.

### Abstract

## A Case of Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis

Kimiko Sakai<sup>1</sup>, Yuji Ohtsuki<sup>2</sup>, Yutaka Hirasawa<sup>1</sup>,  
Akihide Hashimoto<sup>1</sup> and Kenji Nakamura<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kita-ishikai Uchiyama Hospital, 275-1, Shiromawari, Uchiko-cho, Kita-gun, Ehime, 791-3310, Japan, <sup>2</sup>Department of Pathology, Kochi Medical School, Kochi, 783-8505

<sup>3</sup>Department of Respiratory Surgery, Ehime National Hospital, Ehime, 791-0281

A 42-yr-old woman was referred to our hospital because of multiple small nodules in a chest radiograph. She had no symptoms such as dyspnea, cough or sputum. A chest CT revealed many centrilobular small nodules and thin-walled cysts with predominance in the peripheral area of the lungs. The specimens obtained by thoracoscopic surgery showed granulomas with scattered eosinophils and numerous Langerhans' cells. The Langerhans' cells were positive for both S-100 protein and CD1a. These findings are compatible with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (LCH). Since the granulomas showed no fibrotic changes, the LCH may have been in its early stages. However, there were clusters of lymphocytes and macrophages around the terminal and respiratory bronchioles, and cystic lesions without cellular infiltrates, in the specimens. The former histologic findings suggested respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease and the latter are indistinguishable from centrilobular emphysema. Therefore, these smoking-related diseases may have been superimposed on the LCH in this patient.