

## ●症 例

## 禁煙により嚢胞性変化のほぼ消失した肺好酸球性肉芽腫症の1例

上坂亜由子<sup>1)3)</sup> 松田 良信<sup>1)</sup> 山口 宏茂<sup>1)</sup> 浅井 光子<sup>2)</sup>  
 山田 秀哉<sup>3)</sup> 福岡 和也<sup>3)</sup> 中野 孝司<sup>3)</sup>

要旨：症例は43歳男性。23年間の喫煙歴があり咳嗽を主訴に来院した。胸部X線写真にて上肺野優位に線状網状影や輪状影を認め、胸部CTでは両側上肺野中心に粒状影、小結節影や融合傾向を示す多形性の嚢胞状陰影などを認めた。VATS（胸腔鏡下肺生検）にて肉芽腫内には好酸球の浸潤を伴いS-100蛋白陽性のLangerhans細胞の集簇を認めたことから肺好酸球性肉芽腫（PEG）と診断した。また癒痕性の部分においてはヒトデ様の線維化巣もみられた。PEGは喫煙との関連が強く指摘され治療は禁煙を第一選択とするとされている。本症例でも直ちに禁煙を指示し、3カ月後のCTでは小結節性影の他、融合傾向を示した比較的大きな嚢胞性陰影についてもほぼ完全に消失していた。また、その後喫煙を再開されたものの肺病変に再増悪は認められなかった。

キーワード：肺好酸球性肉芽腫症，禁煙，線維化，胸部CT

Pulmonary eosinophilic granuloma, Quit smoking, Fibrosis, Chest CT

## はじめに

好酸球性肉芽腫症（EG）はLangerhans細胞（L細胞）の非腫瘍性増殖とそれに伴う好酸球浸潤による肉芽腫形成を特徴とする原因不明の疾患である。肺に限局して病変が認められる肺好酸球性肉芽腫症（PEG）が1951年にFarinacciら<sup>1)</sup>によって初めて報告された。本邦では1957年岩井ら<sup>2)</sup>が第1例目のPEGを報告して以来、幾つかの報告が散見されるものの比較的稀な疾患と考えられている。他のEGと比較して好発年齢が異なることや喫煙との因果関係が示唆されることなどからPEGを独立した疾患概念とする意見もある。今回、我々は初診時に上肺野優位の融合傾向を示す多形性の嚢胞性陰影と結節性陰影を認め、病理組織所見では線維化病変が認められたにもかかわらず、禁煙3カ月後には陰影がほぼ消失したPEGの1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：43歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記すべきものなし。

家族歴：祖父 糖尿病。

喫煙歴：20歳より20本/日（喫煙指数460）。

アレルギー歴：なし。

現病歴：H14年11月頃より乾性咳嗽が出現するようになったが感冒かと思い放置していた。H15年1月より朝方を中心として咳嗽が強くなり、白色痰も認めるようになったことから5月16日当科を受診した。胸部X線両側上肺野に輪状影、網状影を、胸部CTにて小結節や嚢胞性病変を認めたため精査目的で5月に入院となった。尚、H14年5月の検診では胸部X線上、異常は指摘されていなかった。

入院時現症：身長182cm，体重77kg，体温36.3℃，血圧110/76mmHg，脈拍64/分整，結膜に貧血・黄疸を認めず。胸部聴診上異常所見認めず。表在リンパ節の腫脹・ばち状指・皮膚病変なし。腹部所見・神経学的所見に異常なし。

検査所見（Table 1）：末梢血にて白血球8,520/μl，CRP 2.3mg/dlと軽度の炎症所見を認めた。抗核抗体は40倍と陽性で、血清IgEは190IU/mlとやや高値を示していた。動脈血液ガス分析及び肺機能検査では異常を認めなかった。

胸部X線写真（Fig. 1）：両側上肺野優位に線状網状影を認めた。肺野の縮小などは認められなかった。

胸部CT（Fig. 2）：両側上葉を中心に小結節や比較的壁の厚い嚢胞性病変を認めた。嚢胞は楕円形や不整形のもの、更に一部は癒合傾向を示すいびつな形のものもみられ、スリガラス様の肺野濃度上昇を呈する部分もあった。下葉にはほとんど病変を認めず、縦隔および肺門リ

<sup>1)</sup>宝塚市立病院呼吸器内科

<sup>2)</sup>浅井診療所

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

<sup>3)</sup>兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU科

（受付日平成17年10月3日）

Table 1

Hematology		Serology		Arterial blood gas analysis	
WBC	8,520/ $\mu$ L	CRP	2.3 mg/dl	pH	7.39
Neut.	68.9%	ANA	$\times 40$	PaCO <sub>2</sub>	45.4 Torr
Lym.	22.4%	IgG	1,223 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	83.3 Torr
Eos.	2.7%	IgA	267 mg/dl	B.E.	2.3 Mmol/L
Baso.	0.5%	IgM	92 mg/dl	SaO <sub>2</sub>	97.5%
Mono.	5.5%	IgE	190 IU/ml		
RBC	$507 \times 10^4$ / $\mu$ L	ACE	7.4 mU/ml	Pulmonary function test	
Ht	47.4%	KL-6	206 U/ml	VC	4.46 L
Hb	15.7 g/dl	CEA	2.0 ng/ml	%VC	107.4%
PLT	$24.1 \times 10^4$ / $\mu$ L	CYFRA	1.1 ng/ml	FEV <sub>1.0</sub>	3.64 L
				FEV <sub>1.0</sub> %	81.98%
Biochemistry					
TP	7.7 g/dl				
Alb	4.7 g/dl				
AST	18 U/L				
ALT	22 U/L				
LDH	139 U/L				
BUN	8.5 mg/dl				
CRE	0.7 mg/dl				
Na	143 mEq/L				
K	4.6 mEq/L				
Cl	105 mEq/L				



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows diffuse reticulo-linear infiltrates, most prominent in the bilateral upper lung fields.

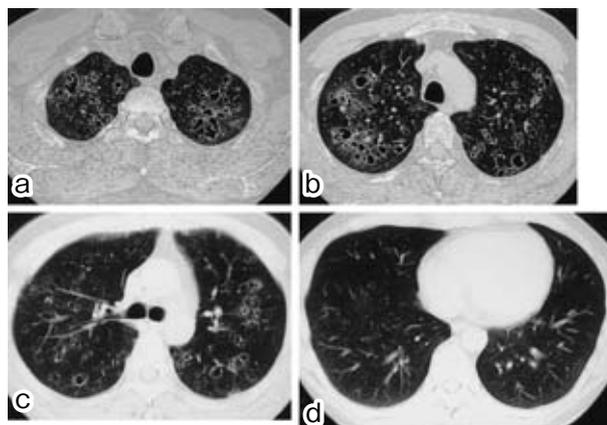


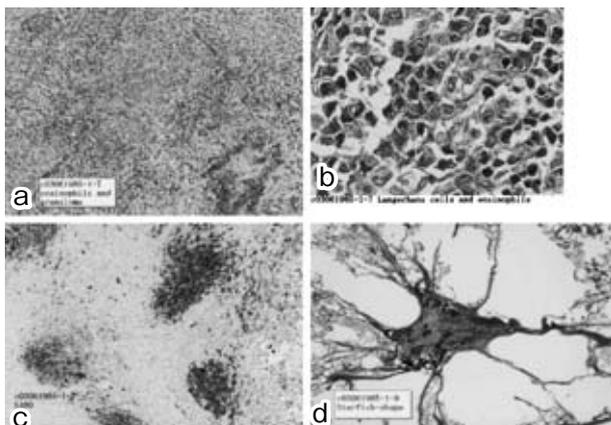
Fig. 2 (a) (b) (c) Chest HRCT scan shows multiple micronodules, cavitated nodules, and thick-walled cysts with ground-glass attenuation on the initial scan (May, 2003). (d) These chest HRCT findings are observed predominantly in the upper lobe, but almost none at all in the lower lobe.

ンパ節の有意な腫大も認められなかった。

以上の画像所見より PEG を疑い確定診断のため H15 年 6 月 17 日胸腔鏡下に右 S2 より肺生検を施行した。

病理組織所見：弱拡大にて細気管支壁から嚢胞腔周囲への密な細胞浸潤を認め、肉芽腫を形成していた (Fig. 3a)。肉芽腫内には好酸球や単球を中心とした炎症細胞の浸潤がみられ、核に特有の切れ込みを持つ L 細胞が

散見された (Fig. 3b)。免疫染色では肉芽腫内に S-100 蛋白陽性の L 細胞の小集簇が認められた (Fig. 3c)。瘢痕性の部分においては中心部に線維化を伴い周囲に気腫性の変化を伴うヒトデ様線維化巣 (starfish-like fibrosis) がみられた (Fig. 3d)。以上より本症例は PEG と診断された。



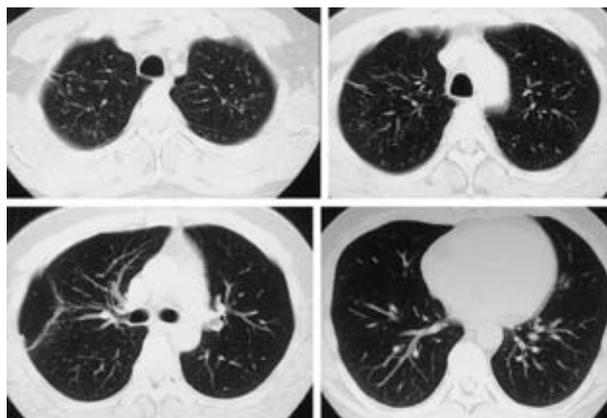
**Fig. 3** Histological findings of the biopsy specimen from the right S2 obtained by video-assisted thoracoscopy. (a) Granuloma is formed along a terminal bronchiole and around a cystic wall. (H. E. stain, original magnification:  $\times 40$ ) (b) High magnification of a granuloma shows accumulation of mononuclear cells, eosinophils, and Langerhans cells with large cleaved nuclei. (H. E. stain, original magnification:  $\times 100$ ) (c) Immunohistochemical staining shows positive reactions for S-100 protein in the cytoplasm of Langerhans cells. ( $\times 40$ ) (d) Starfish-like fibrosis, which is characterized as central fibrosis surrounded with emphysematous spaces, is observed in some areas with scar formation. (H. E. stain, original magnification:  $\times 40$ )

経過：確定診断後直ちに禁煙を指導し、自覚症状の改善を認めた。禁煙3カ月後の胸部CTでは小結節やスリガラス様の濃度上昇は完全に消失していた。気腫性変化はわずかに残存していたが、融合傾向のある比較的大きな嚢胞性病変もほぼ消失していた (Fig. 4)。患者はその後H16年7月に喫煙を再開したが (5本/日)、同年10月時点での胸部CTではPEGの再増悪を認めなかった。

## 考 察

PEGの病因は不明であるが、その高い喫煙率などから本疾患には喫煙との密接な関連性が示唆されている。また、PEG患者のリンパ球はタバコ中のtabacoglycoproteinに対してIL-2の産生が抑制されており、このことがL細胞の肺における局所的な増殖を促進するとの報告もある<sup>3)</sup>。

禁煙のみで症状や陰影が消失または改善する症例が多く報告されたことから禁煙は本疾患の治療において第一選択となる。しかし、喫煙を継続するにもかかわらず陰影が改善したという自然軽快例も散見される<sup>4)5)</sup>。本症例では喫煙再開後も再増悪を認めておらず自然軽快であっ



**Fig. 4** Chest HRCT scan obtained three months after cessation of smoking shows that the nodules and almost all cystic lesions had vanished. Low-attenuation areas are scattered on the final scan (October, 2003).

た可能性も考えられたが、喫煙再開後3カ月間しか経過追跡しておらず喫煙と病態の関連性については慎重に評価しなければならず、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。

PEGの病理像は①細胞増殖期、②細胞増殖肉芽腫期を経て③硬化性嚢胞期へと至るが、同一の組織切片上にこれらの病変が混在するといわれている<sup>6)</sup>。本症例でも細気管支壁への細胞浸潤に加え周囲に気腫性変化を伴う線維化巣も同一標本内に認められた。

初期には細気管支壁にL細胞の増殖がおり、ついでL細胞は肺腔内へと浸潤し内腔の拡張をともなうようになる。また、肉芽腫内にはL細胞以外にも様々な程度の好酸球やリンパ球の浸潤を認める。肺胞壁の弾性線維は断片化した後消失し、肺腔内へのフィブリンの析出や器質化がおこる。L細胞から分泌される種々の加水分解酵素により組織破壊が引き起こされる。病変局所の線維化には活性化マクロファージから分泌されるTransforming Growth Factor (TGF)  $\beta 1$ が関与するといわれている<sup>7)</sup>。最終的には細気管支領域を中心として星芒状線維化 (satellite fibrosis, ヒトデ様線維化) が認められるようになる。

一方、嚢胞化の機序については、CTでの吸気と呼気の空気の捉えこみ現象が証明され、PEGの嚢胞性病変においてair trappingが生じている可能性が示され<sup>8)</sup>、破壊された気管支壁でのチェックバルブ機構から嚢胞形成に至るとの説、好酸球からの脱顆粒による肉芽腫中心部の壊死化による空洞形成と更なる細胞障害から空洞内への細胞成分の脱落により空洞の菲薄化が起こるとする説<sup>9)</sup>などが推察されている。画像所見と予後との関係について、Braunerら<sup>10)</sup>は薄壁の嚢胞性陰影や線状影、

気腫性変化が主体の場合には陰影は変化がないか増悪する傾向にあると報告している。また、画像上不可逆的と思われるような薄壁の嚢胞性病変を呈していても病理組織所見では嚢胞壁に活動性の肉芽腫がみられる場合があり治療を行うべきであるという意見もある<sup>11)12)</sup>。

本症例では、病理組織学的に細胞成分の乏しいヒトデ様線維化病変や融合傾向を示す嚢胞性病変など不可逆的な組織構築の変化を来したと考えられていた病巣も禁煙によって、短期間のうちに著明な改善が見られた点が興味深いと思われた。

### 引用文献

- 1) Farinacci CJ, Jeffery HC, Lackey RW. Eosinophilic granuloma of the lung—Report of two cases—. *US Armed Forces Med J* 1951; 2: 1085—1093.
- 2) 岩井和郎, 丸山満典, 田尻定雄. 肺の好酸球性肉芽腫の 1 例. *日本臨床* 1957; 15: 2015—2019.
- 3) 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.
- 4) 家永浩樹, 高橋英気, 蓮沼紀一, 他. 比較的急速な症状及び陰影の出現と軽快を観察し得た肺好酸球性肉芽腫症の 1 例. *日胸疾会誌* 1996; 34: 1150—1155.
- 5) 水谷 宏, 堀場道明, 進藤 丈, 他. 禁煙開始 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.
- 6) 武村民子. 肺好酸球性肉芽腫症 (ランゲルハンス細胞肉芽腫症) の多彩な病理像. *日胸* 2002; 61: 505—512.
- 7) Asakura S, Colby T, Limper AH. Tissue localization of transforming growth factor in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1525—1530.
- 8) Stern EJ, Webb WR, Golden JA, et al. Cystic lung disease associated with eosinophilic granuloma and tuberous sclerosis: air trapping at dynamic ultrafast high-resolution CT. *Radiology* 1992; 182: 325—329.
- 9) 川端美則, 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—1323.
- 10) Brauner MW, Grenier P, Tijani K, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: Evolution on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497—502.
- 11) Soler P, Bergeron A, Kambouchner M, et al. Is high-resolution computed tomography a reliable tool to predict the histopathological activity of pulmonary Langerhans cell histiocytosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 264—270.
- 12) 岸 一馬, 本間 栄, 黒崎敦子, 他. 肺好酸球性肉芽腫症の臨床経過—CT 画像を中心として—. *日呼吸会誌* 2002; 40: 856—862.

### Abstract

#### A case of pulmonary eosinophilic granuloma that remitted after cessation of smoking

Ayuko Uesaka<sup>1)3)</sup>, Yoshinobu Matsuda<sup>1)</sup>, Atsushige Yamaguchi<sup>1)</sup>, Mitsuko Asai<sup>2)</sup>,  
Syusai Yamada<sup>3)</sup>, Kazuya Fukuoka<sup>3)</sup> and Takashi Nakano<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Takaraduka Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Asai Clinic

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Medicine, Hyogo College of Medicine

A 43-year-old man was admitted to our hospital because of productive cough and an abnormal chest radiograph. He had smoked one pack of cigarettes per day for 23 years. Chest radiograph on admission showed diffuse reticulo-linear infiltrates, most prominent in both upper lung fields. Chest HRCT scan showed multiple micronodules, cavitated nodules, and thick-walled cysts with ground-glass attenuation. These radiographic findings suggested pulmonary eosinophilic granuloma (PEG). Histological findings of the biopsy specimen obtained from video-assisted thoracoscopy demonstrated granulomatous lesions consisting of S-100 protein-positive Langerhans cells with infiltration of eosinophils and fibrous lesions (starfish-like fibrosis). A definitive diagnosis of PEG was made, and he immediately ceased smoking. The symptoms and radiographic findings markedly improved within 3 months after cessation of smoking. Chest HRCT on the final scan revealed that nodules and almost all cystic lesions vanished. He resumed smoking without any sign of recurrence.