

## ●症 例

## CT 検診で発見され、BAL により経過を観察した Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis の 1 例

渡辺 洋<sup>1)</sup> 前門戸 任<sup>1)</sup> 大河内真也<sup>1)</sup> 鈴木 拓児<sup>1)</sup> 菊地 利明<sup>1)</sup>  
 田澤 立之<sup>1)</sup> 海老名雅仁<sup>1)</sup> 西條 康夫<sup>1)</sup> 星川 康<sup>2)</sup> 貫和 敏博<sup>1)</sup>

要旨：症例は 42 歳女性。喫煙指数 420。CT 検診で両側上肺野に最大 7mm の空洞性病変を多数認めた。気管支肺胞洗浄液中の CD1a 陽性細胞数が高値であり、病理組織学的に気道周囲の線維化包巣内に S-100 陽性細胞を認め、Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (以下 PLCH) と診断した。禁煙を励行し、3 カ月後には癒痕を残し空洞性病変は消失した。禁煙による画像所見の改善に伴い、気管支肺胞洗浄液中の CD1a 陽性細胞数は減少し (4.9%→1.8%)、CD4/CD8 比は上昇した (1.66→6.16)。PLCH の禁煙後の BAL 経過の報告はなく、病態理解上、興味深い所見であった。

キーワード：肺ランゲルハンス細胞組織球症、禁煙、気管支肺胞洗浄、CD1a、CD4/CD8 比  
 Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH)、Cessation of smoking、  
 Bronchoalveolar lavage (BAL)、CD1a、CD4/CD8 ratio

## 緒 言

PLCH は抗原提示細胞の 1 つである Langerhans 細胞の増殖によって病理学的に特徴づけられる比較的まれな疾患である<sup>1)</sup>。今回、CT 検診で胸部 X-p では発見できない極く早期の PLCH を発見診断し、禁煙により改善する経過を CT および気管支肺胞洗浄 (BAL) で追跡できた症例を経験した。

## 症 例

症例：42 歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

家族歴：祖父：肺癌・胃癌、祖母：子宮癌、母：くも膜下出血。

既往歴：29 歳：卵管破裂のため手術。

喫煙歴：20～41 歳、20 本/日、喫煙指数 = 420。

職業：パソコン講師。

現病歴：2003 年 9 月 3 日、職場検診・人間ドックを受診。ヘリカル CT で昨年認めなかった 2～7mm の多発性陰影を認め、9 月 30 日当科を紹介受診した。咳嗽、喀痰、呼吸困難感などの自覚症状は認めず。

初診時現症：身長 163.8cm、体重 55.9kg、体温 37.4℃、ばち指なし、頸部・鎖骨上窩リンパ節腫大なし、心雑音なし、肺呼吸音異常なし、副鼻腔炎なし。

初診時検査所見 (Table 1)：白血球、CRP ともに正常。腫瘍マーカー、KL-6、SP-D も正常範囲。アスペルギルス抗原、β-D グルカンは陰性。呼吸機能検査および動脈血ガス分析も正常範囲内。

初診時胸部単純写真 (Fig. 1)：明らかな異常所見なし。

胸腹部 CT (Fig. 2)：1 年前の CT では見られなかった薄壁を有する空洞性陰影 (最大長径 7cm) が両側上肺野に多数見られるが、下肺野には同様の変化を見ない。前年の CT では空洞性陰影は認められず。他臓器病変の可能性を考え、脳 MRI、骨シンチ、PET を施行したが、すべて陰性。

気管支鏡検査：可視範囲の内腔に腫瘍などの異常所見なし。細胞診、一般細菌培養培養、抗酸菌培養もすべて陰性。経気管支肺生検では異型性はなく、線維化や肉芽腫形成は見られず。BAL 所見では細胞分画に異常なく、CD1a 陽性細胞数が 4.9% と増加を認めた (Table 1)。

病理組織検査 (胸腔鏡下肺生検) (Fig. 3)：HE 染色では末梢気道に近接して、小線維化巣を散見し部分的に星芒状に見える。線維化巣の内部では組織球が目立ち、他に少数のリンパ球、好酸球を認める。組織球には著しく不規則な核を有する細胞も少数混在し、疎な結節を形成している。免疫染色では、気道周囲の線維化包巣内に散在性に S-100 陽性、Vimentin 陽性の細胞があり、Langer-

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

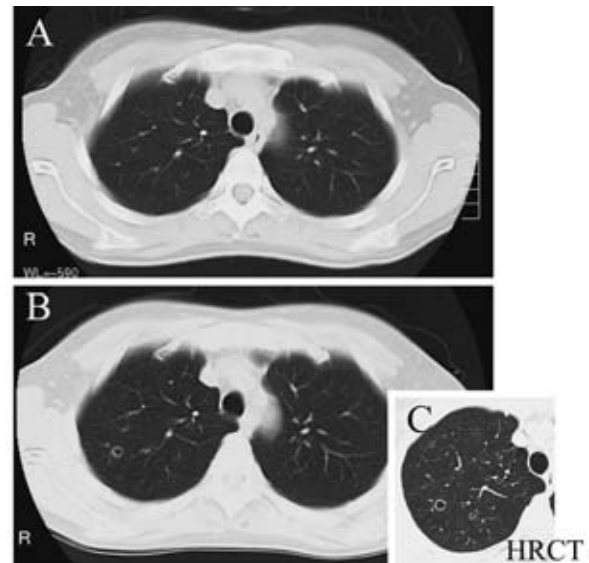
<sup>1)</sup> 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

<sup>2)</sup> 東北大学加齢医学研究所呼吸器再建分野

(受付日平成 18 年 3 月 6 日)

**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematological examination		TP	7.6 g/dl	Pulmonary function test	
WBC	4,600/ml	Alb	5.1 g/dl	VC	3.43 L
Seg	71%	ALP	212 IU/L	%VC	119.9%
Eos	1%	AST	12 IU/L	FEV <sub>1.0</sub>	3.15 L
Bas	%	ALT	8 IU/L	FEV <sub>1.0</sub>	89.0%
Lym	21%	LDH	365 IU/L	RV/TLC	38.0%
Mon	7%	BUN	8 mg/dl	%DLCO	99.4%
RBC	483 × 10 <sup>4</sup> /ml	Cr	0.5 mg/dl	Tuberculin reaction	
Hb	12.4 g/dl	Na	140 mEq/L	17 × 15/17 × 15	
Hct	39.1%	K	3.9 mEq/L	ECG	
PLT	286,000/ml	Cl	100 mEq/L	No abnormal finding	
CEA	1.2 ng/ml	CRP	0.0 mg/dl	Bronchoalveolar lavage (BAL)	
ProGRP	19.2 pg/ml	KL-6	164 U/ml	Cell density	
SCC	0.3 ng/ml	SP-D	76.0 ng/ml	0.72 × 10 <sup>5</sup> /mL	
CYFRA	0.3 ng/ml			Cell fractionation	
Aspergillus antigen	(-)			AM	
β-D glucan	Under 3 pg/mL			Lym	
Blood Gas Analysis (Room air)				Neu	
pH	7.430			Eo	
PaO <sub>2</sub>	106.5 Torr			Ba	
PaCO <sub>2</sub>	37.6 Torr			Epi	
HCO <sub>3</sub>	24.5 mmol/L			Other	
SatO <sub>2</sub>	97.2%			Lymphocyte Subset	
				CD1a	
				CD4	
				CD8	
				CD4/CD8	

**Fig. 1** Chest radiography showing no abnormal findings.**Fig. 2** A. Chest CT scan one year before diagnosis. There is no cavity. B and C. Chest CT scans on diagnosis showing thin-walled cavities in the upper lobes of both lungs.

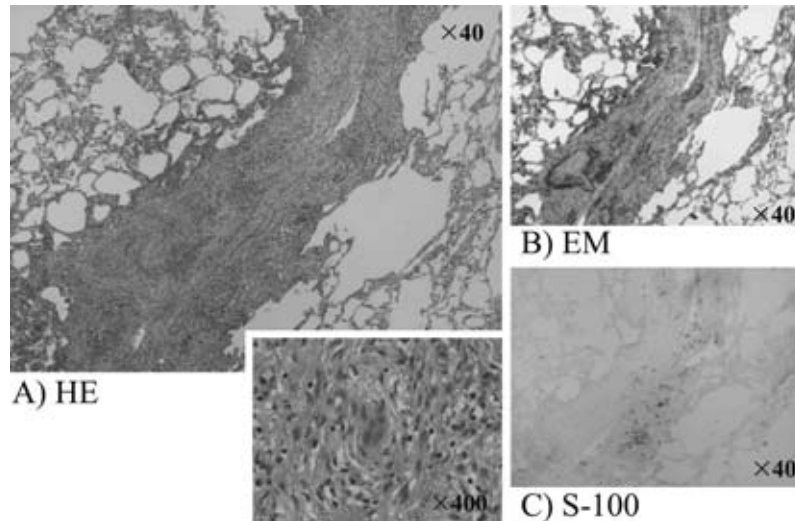


Fig. 3 Histological findings showing fibrous lesions near peripheral airways (A) (B). Some histiocytes with a few lymphocytes and eosinophils are present in the fibrous lesions. Some histiocytes have irregular surfaces and approximately correspond with S-100 positive cells on immunohistochemical examination (C).

Table 2 Time course of bronchoalveolar lavage (BAL)

		2003.10.24	2004.2.6	2004.10.5
Location		Rt. B5	Rt. B5	Rt. B5
Collection rate (%)		60.0	66.7	63.3
Cell density ( $\times 10^5/\text{mL}$ )		0.72	2.20	1.17
Cell fractionation (%)	AM	94	59	73
	Lym	5	40.5	23
	Neu	1	0.5	3
	Eo	0	0	1
CD1a positive cell (%)		4.9	1.8	1.0
CD4/CD8 ratio		1.66	6.16	5.43
CD4 positive cell (%)		48.2	79.4	76.6
CD8 positive cell (%)		29.0	12.9	14.1

hans cellと考えられた。また、線維化巣の周辺には呼吸細気管支から肺胞道にかけて内腔が拡張しており、病理学的にも嚢胞が認められた。

臨床経過：病理組織所見よりPLCHと診断し、禁煙のみで経過を観察した。2004年1月の2回目のBALでは、初診時と比較してリンパ球分画の増加(5→40.5)、CD1a陽性細胞数の減少(4.9→1.8)、CD4/CD8比の増加(1.66→6.16)が見られ(Table 2)、胸部CTではほぼ空洞性陰影は消失し瘢痕を認めた(Fig. 4)。2004年10月にもBALを施行したが、リンパ球分画の増加、CD1a陽性細胞数の減少、CD4/CD8比の上昇は持続しており(Table 2)、画像上も再発を認めていない。



Fig. 4 Chest CT scan after cessation of smoking shows that the cavitary lesions have disappeared. Linear lesions (arrow) are scars caused by lung biopsy.

## 考 察

PLCHは抗原提示細胞の1つであるLangerhans細胞の増殖によって病理学的に特徴づけられる比較的まれな疾患である<sup>1)</sup>。若年成人に多く見られ、以前は男性に多いと報告されていたが、現在では性差はないとされる<sup>1)</sup>。初診時は20~25%が無症状であり、症状としては、呼吸困難、咳嗽、気胸、喘鳴、発熱、倦怠感、体重減少、胸痛、血痰などが見られる<sup>2)</sup>。PLCHの臨床経過は様々であり、無症状で経過するものから数カ月で呼吸不全と呈して死亡に至る症例もある。PLCHの患者では同性・同年齢の健康人と比較して有意に生存期間が短いことが示されており、その多くは呼吸不全が原因である<sup>3)</sup>。予

後不良の因子として、高齢、1秒量の低下、残気量の増加、DLCOの減少などが挙げられている<sup>3)</sup>。

胸部単純写真上で最も認められる異常所見は、網状パターン、微小結節、嚢胞であり、両側肺に对称性に上中肺野優位に分布し、肺底部・肺尖部を避けるように分布することが特徴的である。HRCTで最もよく見られる異常所見は、嚢胞、結節であり、結節は多くは1~5mmであるが、30%の症例ではより大きな結節も見られる。結節は、病理学的に細気管支周囲に細胞浸潤が見られることに反映して、小葉中心性に分布する傾向がある<sup>4)</sup>。

Auersaldらは、PLCHではすべて(6例)、BAL中のCD1a陽性細胞の割合が5%以上であったのに対して、PLCH以外の肺疾患(サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、IPF、慢性気管支炎など)では3.6%以上を示した例はなかったと報告しており、BAL中のCD1a陽性細胞の割合が5%以上を示す場合は、PLCHの診断はかなり確度が高いと考えられる<sup>5)</sup>。経気管支肺生検は、PLCHの病変が限局性に存在し、かつ採取組織量が少ないことから、診断率は低い(10~40%)。確定診断には多くの例で開胸もしくは胸腔鏡下肺生検が必要であるがすべての症例で施行可能なわけではなく、病変が限局して存在するPLCHの初期病変の場合には、経気管支肺生検と比べてはるかに広い範囲を検索することができるBALは有用な診断手段と考えられる。

病理学的に、初期病変は組織学的に細気管支周囲に生じ、喫煙によって生ずるsmall airway diseaseと同様の分布を示し<sup>1)</sup>、星芒状の外観を呈する病巣はPLCHの初期病変に特徴的である。また、PLCHで嚢胞の形成はよく知られているが原因は不明である。Langerhans細胞はS-100陽性であり、肺泡マクロファージは陰性であることから、両者は鑑別可能であり、CD1a陽性はより特異的であるとされている<sup>1)</sup>。他にLN1、LN3、Vimentinに陽性を示し、Lysozyme、LCA、Leu-M1には陰性であることも特徴的とされる<sup>1)</sup>。PLCHで見られるLangerhans細胞では、Birbeck顆粒の著明な増加、CD1aのより明瞭な染色性、CD1c、CD4、CD24、CD32、CD54、CD58などの様々な抗原の発現が見られる<sup>1)</sup>。これらの抗原はLangerhans細胞の活性化と関連していると考えられ、PLCHで見られる組織球は活性化されたLangerhans細胞であると考えられている。

PLCHでは喫煙との関連が強く指摘されており、ほとんどの患者で喫煙習慣が見られている<sup>1)~4)</sup>。マウスにタバコの煙に曝露することにより、ヒトのPLCHと類似した肉芽腫形成性の炎症が惹起され、禁煙により肺内ランゲルハンス細胞の密度はコントロールレベルに戻ることが報告されている<sup>6)</sup>。喫煙とPLCHの発症の関連については多くの仮説が提示されている。タバコの煙により

肺内神経内分泌細胞よりbombesin-like peptideが分泌され、それがマクロファージからのサイトカイン分泌を促進し、線維芽細胞の増殖を促進する機序が考えられている。また、タバコの煙に含まれるTabacco Glycoproteinが肺泡マクロファージからのTNF- $\alpha$ やGM-CSFなどの分泌を促進し、ランゲルハンス細胞の動員や活性化が生じる。PLCH患者ではTabacco GlycoproteinによりIL-2分泌低下が見られ、IL-2は組織球の増殖を阻害するため、IL-2の低下は肺内におけるランゲルハンス細胞の増殖には好都合と考えられる<sup>7)</sup>。このように、PLCHの発症にはタバコ煙成分に対する異常な反応が重要な役割を担っていることが示唆され、禁煙により画像上完全寛解が得られた例が複数報告されている<sup>4)</sup>。

小島らの報告では、肺癌発見率について、胸部単純写真よりもCT検診で有意に高かったと報告しており、肺結核の早期発見、禁煙により発症の予防・進行の抑制が期待できる肺気腫の早期発見にも有用だとしている<sup>9)</sup>。本症例ではCT検診により極早期のPLCH病変が検出でき、早期病変であるがために禁煙のみで所見が改善したと思われる。喫煙者を対象としたCT検診が癌以外の稀な疾患の検出し、その治療効果に影響を与えうる可能性を示唆する症例である。

今回我々の症例では、BALでのCD1a陽性細胞数の増加、病理組織学的所見からPLCHと診断した。胸部単純写真では異常は認められず、極早期のPLCHを発見できたと考えられた。この症例では、禁煙という臨床的介入を早期に行い、症状の進行する前に進展を抑制できたことは評価でき、PLCHの治療において禁煙が重要な役割を有することが示唆された。

今回、BALでCD1a陽性細胞数は4.9%と5%未満であったが、明らかな上昇が認められ、診断に有用であった。また、初診時のCD4/CD8比が1.66と正常範囲内であったが、禁煙による画像所見の改善、BAL中のCD1a陽性細胞数減少と平行してその比が6.16と上昇した。喫煙女性でのCD4/CD8比は $1.91 \pm 1.40$ 、非喫煙女性では $3.03 \pm 1.77$ と報告されており<sup>8)</sup>、禁煙のみで今回のCD4/CD8比の上昇を説明することは難しい。現在までPLCHでのBAL所見におけるCD4/CD8比の動きについて述べた論文はなく、禁煙1年後にも同様の傾向が持続していたことは、PLCHの病態を考える上で非常に興味深い所見であった。

PLCHでは禁煙による改善後、数年経過して再燃する症例が存在し、進行した場合呼吸不全に至る可能性もあるため、今後も慎重な経過観察が必要と考えている。

## 引用文献

- 1) Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al. Langerhans'

- Cell Histiocytosis: Diagnosis of Disease of the CHEST. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. SANDERS COMPANY, 1999; 1627—1640.
- 2) Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122—132.
  - 3) Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis in Adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484—490.
  - 4) Desai SR, Ryan SM, Colby TV, et al. Smoking-related Interstitial Lung Diseases: Histopathological and Imaging Perspectives. *Clinical Radiology* 2003; 58: 259—268.
  - 5) Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD1-Positive Cells in Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis of Pulmonary Histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305—309.
  - 6) Zeid NA, Muller HK. Tobacco smoke induced lung granulomas and tumors: association with pulmonary Langerhans cells. *Pathology* 1995; 27: 247—254.
  - 7) Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969—1978.
  - 8) 長井苑子, 佐竹範夫, 田中 茂, 他. 喫煙の肺細胞, 特に肺胞マクロファージに及ぼす影響に関する分子遺伝学的検討. 平成4年度喫煙科学研究財団研究年報 281—285.
  - 9) 小島 玲, 竹下 啓, 福地義之助, 他. 総合健診における低線量シングルスライスヘリカルCTによる胸部疾患の検出について. *日呼吸会誌* 2004; 42: 887—892.

### Abstract

#### A case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis discovered by CT mass screening and followed by bronchoalveolar lavage

Hiroshi Watanabe<sup>1)</sup>, Makoto Maemondo<sup>1)</sup>, Shinya Okouchi<sup>1)</sup>, Takuji Suzuki<sup>1)</sup>, Toshiaki Kikuchi<sup>1)</sup>, Ryushi Tazawa<sup>1)</sup>, Masahito Ebina<sup>1)</sup>, Yasuo Saijo<sup>1)</sup>, Yasushi Hoshikawa<sup>2)</sup> and Toshihiro Nukiwa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine,

<sup>2)</sup>Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

A 42-year-old woman who had a cigarette index of 420 had many cavitory lesions predominantly in the upper areas of both lungs. The lesions were detected on a health examination using CT. Analysis with bronchofiberscopy showed increased CD1a positive cells in bronchoalveolar fluid (BALF). Histological examination by video-associated lung biopsy demonstrated that both S-100 and vimentin-positive cells were present in the peribronchial fibrotic lesions. From these data, this disease was diagnosed as pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH). Three months after the cessation of smoking, the cavity lesions disappeared. As the image findings improved, CD1a positive cells in BALF decreased (4.9%→1.8%) and the CD4/CD8 ratio in BALF increased (1.66→6.16). So far, there is no report describing the time course of both CD1a positive cells and CD4/CD8 ratio in BALF after cessation of smoking in PLCH. These findings attract our interest on the PLCH.