

## ●症 例

## ネオシーダーによって再燃した肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例

高野 峻一<sup>a</sup> 橘 和延<sup>a,b</sup> 榎本 貴俊<sup>a</sup>  
 足立 雄一<sup>a</sup> 東 浩志<sup>a</sup> 井上 義一<sup>b</sup>

要旨：51歳，女性．胸部単純X線検査で両側肺野に一部空洞を伴う多発結節影を認め，当院紹介受診となった．胸腔鏡下手術による肺生検と全身精査により肺ランゲルハンス細胞組織球症と診断した．禁煙により多発結節影が軽減したが，ネオシーダーの吸入により多発結節影が再燃した．ネオシーダーの吸入を中止したところ，肺野の多発結節影は再度軽減した．ネオシーダーが喫煙関連疾患を悪化させた報告はこれまで認められていない．紙巻きタバコと同成分が含まれているという報告があり，共通の成分が肺ランゲルハンス細胞組織球症の増悪に関与していると推測された．

キーワード：ランゲルハンス細胞組織球症，喫煙，ネオシーダー

Langerhans-cell histiocytosis (LCH), Smoking, NEO CEDAR

## 緒 言

肺ランゲルハンス細胞組織球症 (pulmonary Langerhans-cell histiocytosis : PLCH) は主に若年成人に発症する囊胞性間質性肺疾患であり，喫煙に関連している．今回禁煙に成功して改善したPLCHの患者が，指定第2類医薬品であるネオシーダーによって再燃した症例を経験した．ネオシーダーによる再燃報告はなく，貴重な症例であると考えられたため報告する．

## 症 例

患者：51歳，女性．

主訴：倦怠感．

既往歴：虫垂炎．

内服歴：薬剤・サプリメント・漢方薬なし．

家族歴：父 大腸癌，母 大腸癌，叔父 肺癌．

喫煙歴：23歳～現在，5本/日（紙巻きタバコ）．

飲酒歴：ビール350mL/日．

仕事歴：看護師．

現病歴：20XX年1月から仕事が多忙になり，倦怠感が

増悪し，市販の感冒薬を服用して様子を見ていた．20XX年8月下旬に近医で血液検査と胃透視検査を施行したが異常は認めなかった．胸部単純X線検査で両側に多発する結節影を認めたため，前医を受診した．前医で気管支鏡検査を行ったが，確定診断には至らず精査と胸腔鏡 (video-assisted thoracic surgery : VATS) 下肺生検目的に当院を紹介受診，入院となった．

初診時現症：体温36.5℃，血圧142/94mmHg，脈拍65/min・整，呼吸数24/min，SpO<sub>2</sub> 97%（室内気），眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，咽頭発赤・疼痛・扁桃腫大なし，呼吸音正常，倦怠感あり，心音正常．腹部平坦・軟，圧痛なし．四肢浮腫なし，皮疹なし．

入院時血液検査所見（表1）：末梢血液検査では，白血球数7,600/μL，CRP 0.47mg/dL，抗MAC抗体陰性，クオニティフェロン陰性だった．また，CEA 3.3ng/mL，CYFRA 1.0ng/mLと正常範囲内であった．

画像所見：胸部単純X線写真では両側に多発する小結節影を認めた（図1A）．胸部HRCTでも上葉優位に両側肺野に多発性に結節，空洞を伴う結節，気管支周囲結節が認められた（図2B）．有意なリンパ節腫大はみられなかった．PET-CTでも胸部HRCTと同様な結節影と空洞形成を認め，FDG-PETにて，結節に相当する異常集積 [maximum standardized uptake value (SUVmax) = 3.5] を認めた．肺以外の領域に悪性病変を示唆する異常集積は認めなかった（図2A）．

臨床経過：気管支鏡を再度勧めたが本人が同意せず，外科でVATSを行う方針となった．転移性肺腫瘍や肺癌の多発肺転移や結核などを疑って採血，PET-CTを行っ

連絡先：高野 峻一

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180

<sup>a</sup> 国立病院機構近畿中央呼吸器センター内科

<sup>b</sup> 国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター

(E-mail: kouno.shunichi.vk@mail.hosp.go.jp)

(Received 1 Aug 2019/Accepted 1 Oct 2019)

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学			
WBC	7,600/μL	TP	6.3 g/dL	BUN	8.3 mg/dL
RBC	389×10 <sup>4</sup> /μL	Alb	3.7 g/dL	Cre	0.69 mg/dL
Hb	11.9 g/dL	T-bil	0.25 mg/dL	eGFR	69.6 mL/min
Plt	40.2×10 <sup>4</sup> /μL	AST	15 U/L	CRP	0.47 mg/dL
		ALT	9 U/L	CEA	3.3 ng/mL
血液像		LDH	162 U/L	CA19-9	<2 U/mL
Neutro	65.5 %	CK	155 U/L	ProGRP	51.6 pg/mL
Lymph	29.5 %	ALP	234 U/L	CYFRA	1 ng/mL
Mono	2.9 %	γ-GTP	36 U/L	sIL-2R	233 U/mL
Eosino	1.7 %	Na	138 mmol/L	MPO-ANCA	<0.5 U/mL
Baso	0.4 %	K	3.8 mmol/L	PR3-ANCA	<0.5 U/mL
		Cl	105 mmol/L	MAC-Ab	(-)
				QFT	(-)

MAC : *Mycobacterium avium* complex, QFT : QuantiFERON.

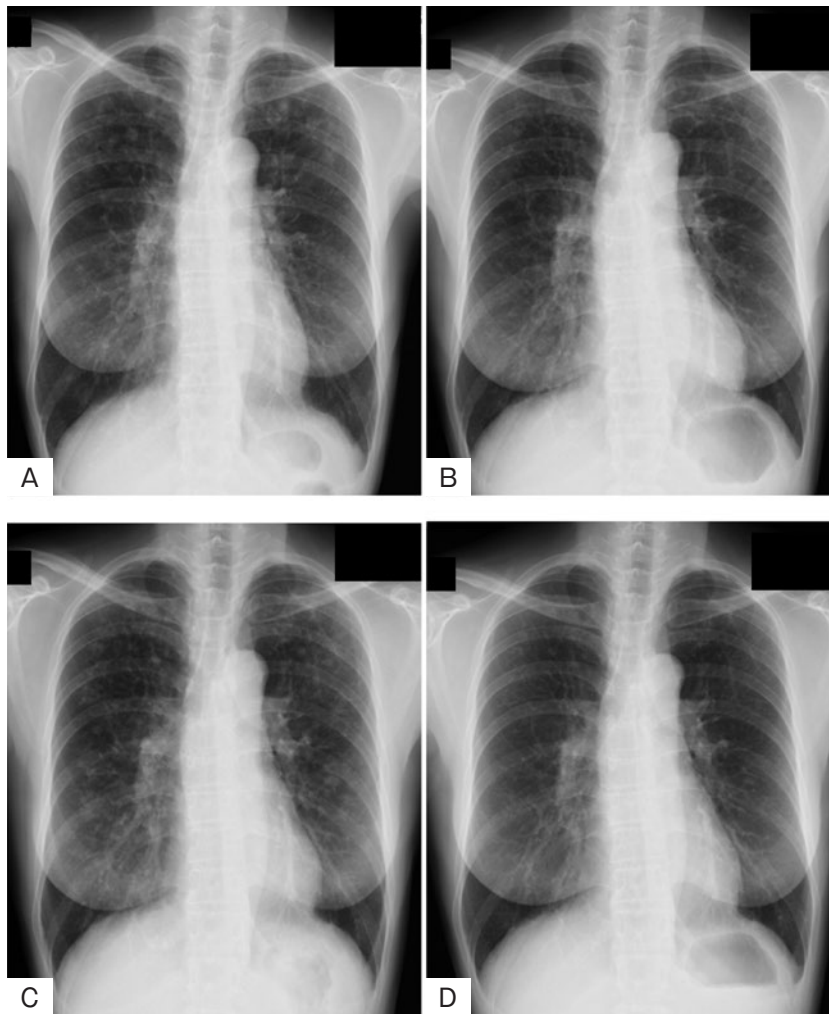


図1 胸部単純X線写真。(A) 初診時. 両側上肺野優位に多発する結節影を認める.(B) 禁煙後. 初診時にみられた結節影は軽減している.(C) ネオシーダー吸入後. 多発する結節影が上肺野と中肺野に認められる.(D) ネオシーダー吸入中止後. 多発する結節影が消退している.

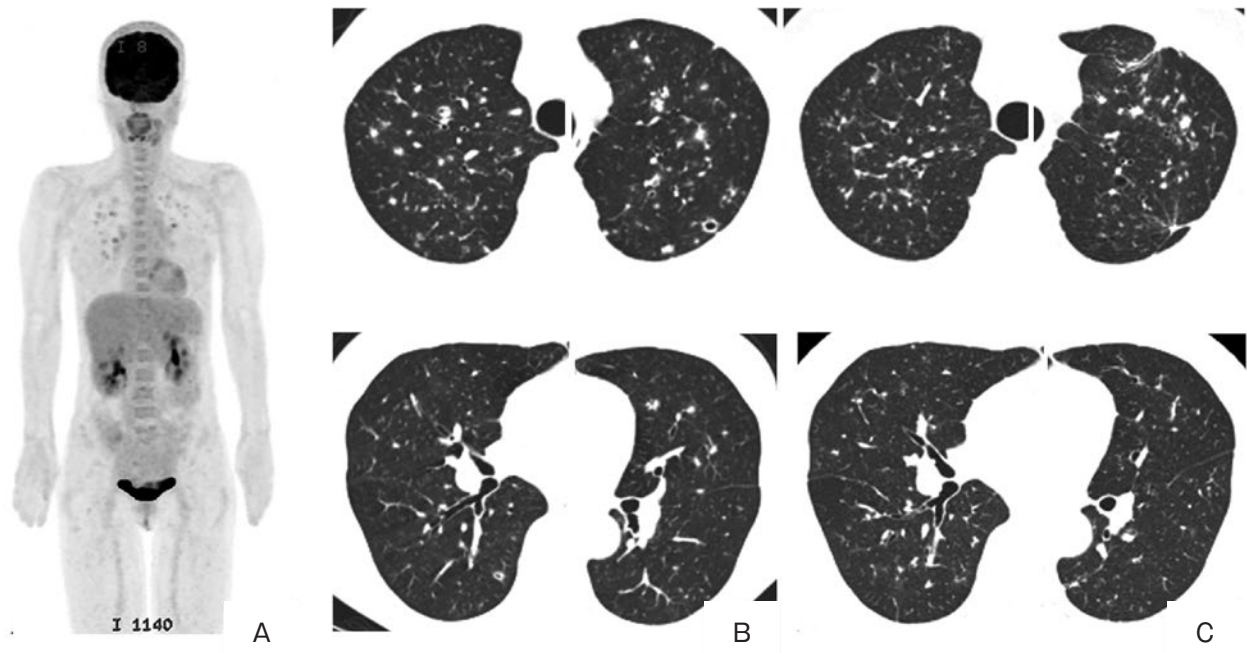


図2 CT画像。(A)入院時PET-CT. 両側肺野の結節に一致して集積を認める。(B)入院時HRCT. 両側肺野上葉優位に多発する結節影と一部空洞化を認める。(C)ネオシーダー吸入後HRCT. 両側上葉優位に多発する結節影と新規結節影を認める。

たが、肺以外に悪性腫瘍を疑う異常所見は認められず、脳MRIでも異常所見は認められなかった。11月1日にVATSによる肺生検を行った。検体では気道周囲や胸膜直下に集簇した小型リンパ球や多核巨細胞を認めた。淡好酸性の細胞質を有する組織球様細胞の集簇が認められ、免疫染色でCD1a, CD207, S100が陽性に染色された。CD3, CD79は陰性だった(図3)。以上の経過からPLCHと診断した。禁煙を指導し、12月25日の受診時の胸部単純X線写真において、両側肺野の小結節影は軽減していた(図1B)が、20XX+1年2月26日の受診時は小結節影が20XX年12月より明らかに増悪し(図1C)、倦怠感と咳嗽も増悪していた。胸部HRCTでも入院時にはみられなかった新規結節影が認められた(図2C)。禁煙を継続し、副流煙は回避していたがネオシーダーの吸入を行っていたことが発覚し、ネオシーダーを吸入しないよう指導した。5月の受診時にネオシーダーの吸入中止と禁煙が継続できていると患者本人より報告があり、撮影した胸部単純X線写真では陰影の軽減を認めた(図1D)。

## 考 察

今回、PLCHと診断し、禁煙によって改善を認め、ネオシーダーの吸入によって再燃し、ネオシーダーの吸入中止によって改善した症例を経験した。本症例では胸部単純X線検査でネオシーダーの吸入と吸入中止によって増悪と軽快の経時的変化が認められた。倦怠感は陰影の

改善とともに軽減し、再燃時には悪化していた。

ランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans-cell histiocytosis: LCH)は、ランゲルハンス細胞のポリクローナルな増殖と臓器浸潤が特徴の全身性の難治性希少疾患である。①単一臓器限局型、②単一臓器多発型、③多臓器多発型に分けられ、成人に多いPLCHは主に②に分類され、全身型と比較し予後が良いとされる。ランゲルハンス細胞は細胞質に特有なBirbeck顆粒、S100蛋白、ランゲリン(CD207)をもち、細胞質および細胞膜にはCD1a抗原を発現している。10~40歳を中心として、女性と比較し男性に多く(2~4倍)、90%は喫煙者である<sup>1)~4)</sup>。動物モデルでは喫煙によってマウスの肺にランゲルハンス細胞が認められた報告がある<sup>5)</sup>。樹状細胞機能に対するニコチンの効果が評価され、そして刺激効果および抑制効果の両方が報告されている<sup>6)7)</sup>。しかし、非喫煙者のPLCHの説明がつかず、PLCHの発生病序は未だ解明されていない。

PLCHの発症原因は不明だが、喫煙と関連していると報告されており、禁煙によって速やかに軽減している例<sup>8)</sup>や喫煙の再開によって発症した例の報告がある<sup>9)</sup>。Rodenらの報告によるとPLCHの結節にはランゲルハンス細胞だけでなく、好酸球、T細胞、活性化マクロファージなどの炎症細胞が含まれている<sup>10)</sup>。また、タバコの煙はTNF- $\alpha$ 、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、TGF- $\beta$ を含むランゲルハンス細胞および樹状細胞



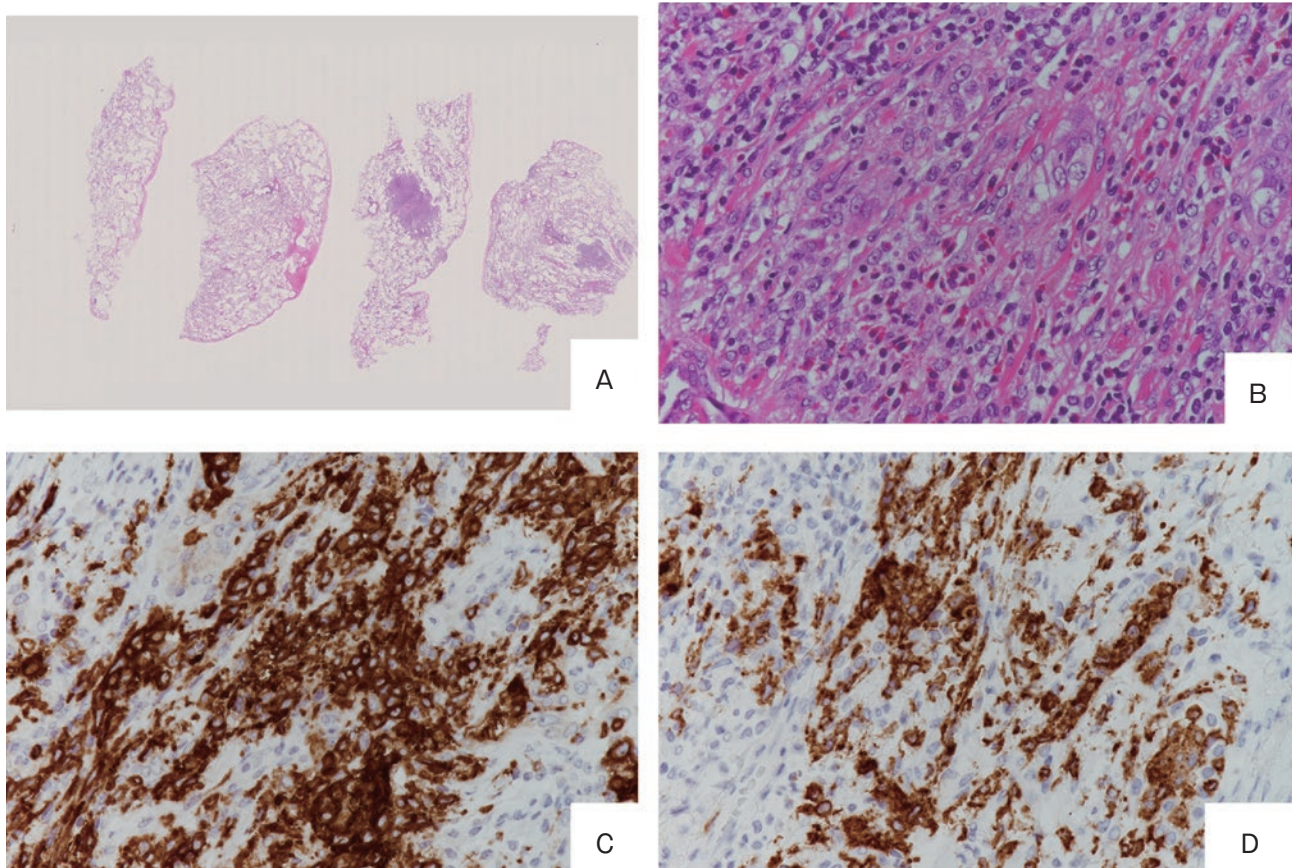


図3 病理組織所見. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, 1.5倍. 気道周囲ないし胸膜直下に多発性に小結節が認められる. (B) HE 染色, 400倍. 多核巨細胞などを伴い, 淡好酸性の細胞質を有し核溝を有する組織球様細胞の集簇がみられる. (C) CD1a 染色, 400倍. 細胞質に発現がみられる. (D) CD207 (Langerin) 染色, 400倍. 細胞質に発現がみられる.

の動員, 分化, 活性化に役割を果たすサイトカインの産生を誘導できることが報告されている<sup>10)</sup>.

ネオシーダーはアンターク本舗が1959年から販売している指定第2類医薬品であり, タバコのような形状で先端に火をつけて吸引する鎮咳去痰剤として全国の薬局やインターネットで販売されている. ネオシーダーの吸入によって尿中ニコチンが増加した報告がある<sup>11)</sup>. タバコの外箱表示量の測定に使用される国際標準化機構による主流煙の測定法では, ネオシーダーからはニコチン, タール, COや発癌性物質のbenzo[a]pyrenが検出された. ガス状の有害化学物質であるカルボニル基も検出し, 紙巻きタバコより低値であるが同様な成分が含まれていると報告されている<sup>12)</sup>. ネオシーダーの外箱に「ニコチンとタールをわずかに含みます」と記載されているが具体的な量は記載されておらず, 依存している人も報告されている<sup>13)</sup>. しかし, ネオシーダーと慢性閉塞性肺疾患をはじめとする喫煙関連疾患との報告は, 検索した範囲内では認められなかった.

ネオシーダーの主流煙には一般的なタバコと同様な成

分が含まれている<sup>11)12)</sup> ことから, 共通する成分がサイトカインの産生を誘導し, ランゲルハンス細胞を含むさまざまな炎症細胞を惹起しPLCHを発症させた可能性が推測される. 医療従事者はこのような喫煙関連疾患を生じる可能性がある指定第2類医薬品があることを知る必要がある. 1例報告のみであるため, PLCHの原因究明のためには今後さらなる知見の集積が望まれる.

謝辞: 病理画像をご提供いただいた当センター臨床研究センター臨床検査科の笠井孝彦先生にこの場をお借りして感謝申し上げます.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

#### 引用文献

- 1) 巽 浩一郎, 他. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 総合研究報告書 呼吸不全に関する調査研究. 2017: 71-4.

- 2) Vassallo R, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
- 3) Vassallo R, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
- 4) Tazi A, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 30.
- 5) Zeid NA, et al. Tobacco smoke induced lung granulomas and tumors: association with pulmonary Langerhans cells. *Pathology* 1995; 27: 247-54.
- 6) Nouri-Shirazi M, et al. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology* 2003; 109: 365-73.
- 7) Aicher A, et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003; 107: 604-11
- 8) 松尾 潔, 他. 禁煙にて短期間に改善し早期病変と考えられた肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *気管支学* 2009; 31: 288-92.
- 9) 渡邊洋美, 他. 喫煙再開後の発症が疑われた肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *日呼吸会誌* 2017; 6: 255-9.
- 10) Roden AC, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: an update from the pathologists' perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 230-40.
- 11) 田中英夫, 他. ネオシーダーのニコチン含有状況から見た医薬品としての妥当性の検討. *日公衛誌* 2002; 49: 929-33.
- 12) 稲葉洋平, 他. 薬用吸煙剤ネオシーダーの葉中及び主流煙中の有害化学成分と変異原活性の測定. *日衛誌* 2014; 69: 31-8.
- 13) 山岡雅顕. ネオシーダーの依存性について. *日禁煙会誌* 2007; 2: 2-5.

### Abstract

#### A case of lung Langerhans-cell histiocytosis that relapsed on administration of NEO CEDAR

Syunichi Kohno<sup>a</sup>, Kazunobu Tachibana<sup>a,b</sup>, Takatoshi Enomoto<sup>a</sup>,  
Yuichi Adachi<sup>a</sup>, Koji Azuma<sup>a</sup> and Yoshikazu Inoue<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Respiratory Medical Center

<sup>b</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Respiratory Medical Center

A 51-year-old woman visited a local doctor with fatigue. Chest X-ray showed multiple nodules in the bilateral lung fields, and she was referred to our hospital. She was diagnosed with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH) by lung biopsy and whole-body examination. Although smoking cessation alleviated the multiple nodular shadows, the inhalation of NEO CEDAR caused further multiple nodular shadows. NEO CEDAR, which is sold over the counter at pharmacies as a cough suppressant, also comes in cigarette form. When the patient was instructed to discontinue NEO CEDAR inhalation, the multiple nodules in the lung field disappeared again. There have been no reports of NEO CEDAR aggravating smoking-related conditions. It has been reported that in cigarette form it contains some of the same components as cigarettes, and it is speculated that these common components are involved in the progression of PLCH.