

●症 例

非喫煙者の若年女性に発症した肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例

宮崎 蒼 増永 愛子 今井 美友
富田 雄介 一安 秀範 坂上 拓郎

要旨：症例は非喫煙者の20歳女性。健康診断で右気胸を指摘され、近医受診し、胸部CTにて右気胸および両側肺野上中葉優位に多発嚢胞および結節影を認めたため当院紹介受診となった。非喫煙者であったが、画像所見は肺ランゲルハンス細胞組織球症（pulmonary Langerhans cell histiocytosis：PLCH）を強く疑う所見であった。確定診断のために胸腔鏡下肺生検を施行し、PLCHと診断した。非喫煙者の若年女性に発症したPLCHの報告は稀で貴重な症例と考えたので報告する。

キーワード：肺ランゲルハンス細胞組織球症、嚢胞性肺疾患、喫煙、気胸

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), Cystic lung disease, Cigarette smoking, Pneumothorax

緒 言

肺ランゲルハンス細胞組織球症（pulmonary Langerhans cell histiocytosis：PLCH）はCD1a陽性のランゲルハンス細胞の増殖と組織浸潤を特徴とする稀な嚢胞性肺疾患である^{1)~3)}。病因は不明であるが、喫煙と強い関連があり、ほとんどの患者が喫煙者である³⁾。非喫煙者のPLCHの報告はきわめて少ない。今回、非喫煙者の若年女性に発症したPLCHの症例を経験したので報告する。

症 例

患者：20歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：アレルギー性鼻炎。

家族歴：なし。

喫煙歴：なし。家族に喫煙者がいたが、受動喫煙歴はなかった。

職業歴：学生。

現病歴：20XX年12月に健康診断で右気胸を指摘され前医を受診した。胸部CTで右気胸と両側上中葉優位に多発嚢胞と結節を認めた。気胸は軽度で経過観察のみで改善したが、肺野の陰影については精査が必要と判断さ

れた。本人の都合もあり20XX+1年3月に当院紹介受診、8月精査目的に入院となった。

入院時現症：身長163.7cm，体重53.8kg，体温36.9℃，脈拍75回/分・整，血圧113/74mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）99%（室内気），意識清明。呼吸音は清，心雑音はなく，皮疹は認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学検査では異常所見は認めず，KL-6や自己抗体，腫瘍マーカーは陰性であった。呼吸機能検査，経胸壁心臓超音波検査では異常所見を認めなかった。歩行負荷試験ではSpO₂の低下はなかった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では両側中肺野に線状影および網状影を認め，肋骨横隔膜角は保たれていた。胸部CTでは両側上葉，中葉優位に多数の嚢胞，結節影を認めた。嚢胞は気道に沿う分布で，中枢側から末梢まで認めたが胸膜直下はspareされていた。嚢胞のサイズは数ミリ～数センチと大小不同で，薄壁を有し形状は不整で一部融合していた。気管支壁の肥厚も認めた（Fig. 1）。縦隔リンパ節の腫脹や胸水は認めなかった。

臨床経過：20XX年4月に胸部単純X線検査を施行されていたため画像を確認したところ，両側中肺野に軽度の線状影，網状影を認めていたが，その時点では指摘されていない。画像所見よりPLCHを疑ったが，喫煙歴のない若年女性であったため，診断確定には組織診断が必要と判断した。胸膜直下に病変が乏しく経気管支肺生検は困難と判断し，胸腔鏡下肺生検を施行した。PLCHの場合，気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）のCD1a陽性細胞の比率にて診断が確定で

連絡先：増永 愛子

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1

熊本大学病院呼吸器内科

(E-mail: aiko.masunaga@me.com)

(Received 26 Feb 2023/Accepted 12 Jun 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology		Pulmonary function tests	
WBC	5,100/ μ L	TP	7.2 g/dL	CRP	0.01 mg/dL	VC	3.34L
Neut	65 %	Alb	4.7 g/dL	IgG	1,165 mg/dL	%VC	90.5 %
Lym	25 %	Na	140 mmol/L	IgE	69 IU/mL	FVC	3.41 L
Mono	2 %	K	3.9 mmol/L	RF	15 U/mL	%FVC	95.3 %
Baso	1 %	Cl	108 mmol/L	CEA	1.4 ng/mL	FEV ₁	3.07 L
Eos	7 %	Ca	9.4 mg/dL	sIL-2R	434 U/mL	FEV ₁ /FVC	90.03 %
RBC	409 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	13 mg/dL	ANA	6	FRC	2.27 L
Hb	12.4 g/dL	Cr	0.65 mg/dL	Anti-SS-A ab	3 U/mL	RV	0.84 L
Ht	34.9 %	T-bil	0.7 mg/dL	Anti-SS-B ab	7.4 U/mL	TLC	4.18 L
Plt	24.9 \times 10 ⁴ / μ L	AST	17 U/L	PR3-ANCA	<0.5 U/mL	DLco	18.76 *
		ALT	8 U/L	MPO-ANCA	<0.5 U/mL	%DLco	83.8 %
		LDH	182 U/L	Ferritin	32.4 ng/mL	DLco/VA	5.55 */L
		ALP	186 U/L	Infection		%DLco/VA	94.2 %
		γ -GTP	13 U/L	β -D-glucan	<6 pg/mL		
		CK	105 U/L	<i>Aspergillus</i> ag	0.1		
		Glu	114 mg/dL	<i>Cryptococcus</i> ag	(-)		
		HbA1c	5.5 %	T-SPOT®.TB	(-)		

*: mL/min/mmHg.

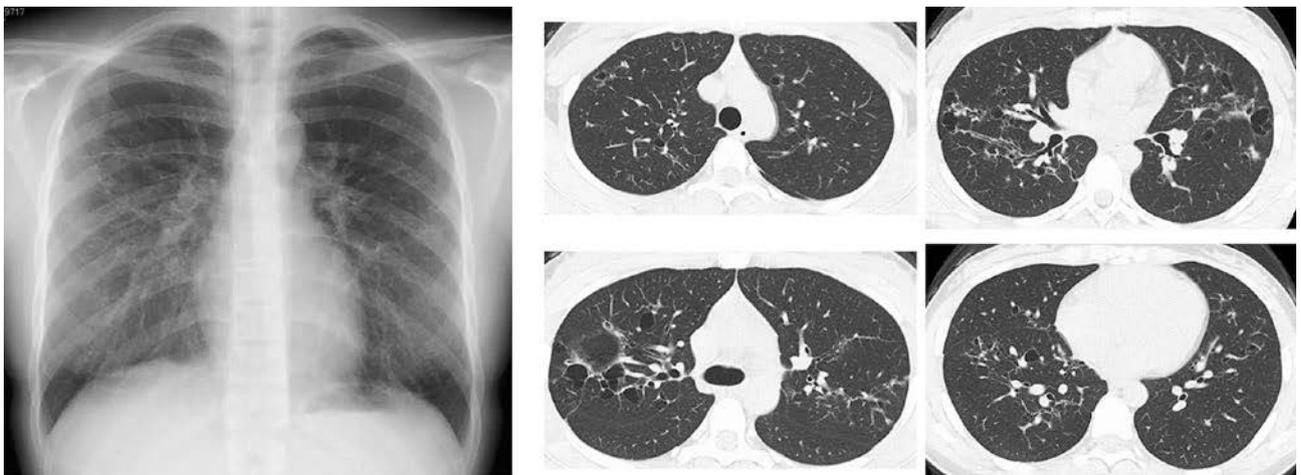


Fig. 1 Chest radiography (left) and computed tomography (CT) (right) findings. Chest radiography showed linear and ground glass opacification in both lung fields (left). High-resolution CT (HRCT) showed thin-walled cysts and small nodules, primarily in the upper and middle lobes. The cysts and nodules varied in size (right).

きる可能性もあるが、本症例は臨床像が非典型的のため BALF 所見のみで確定診断とすることは難しいと考え BAL 検査は行わなかった。組織診において囊胞壁および囊胞周囲の細気管支～肺胞腔内にくびれや核溝をもつ核と淡い細胞質を有する組織球の浸潤を認め (Fig. 2a, b), 免疫染色で CD1a 陽性であった (Fig. 2c) ことから、PLCH と診断した。組織での *BRAF*-V600E 変異は陰性であった。中枢神経病変や骨病変などの他臓器病変はなかった。

呼吸状態は安定しており呼吸機能低下もないため、無治療経過観察の方針とした。2年後の経過観察の胸部 CT

では囊胞が一部増大、一部縮小した (Fig. 3)。呼吸状態や呼吸機能には変化は認めていない。

考 察

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増殖と臓器浸潤により特徴づけられる疾患である。1953年に Lichtenstein が組織球の増殖を組織学的特徴とする好酸球性肉芽腫症、Hand-Schüller-Christian 病、Letterer-Siwe 病の 3 疾患を histiocytosis-X と呼ぶことを提唱し、1987年に Histiocyte Society により LCH と呼ぶことが提唱された。

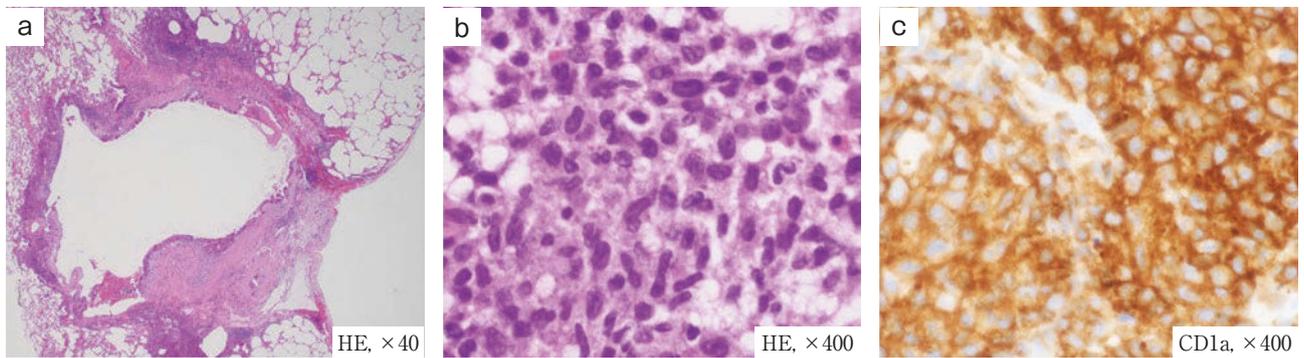


Fig. 2 Pathological findings from the lung biopsy. (a) Cystic lesions of the right upper lobe and infiltration of histiocytes in the cyst wall, bronchioles, and alveolus [hematoxylin-eosin (HE) stain, magnification, $\times 40$]. (b) Infiltration of histiocytes with a necklace-shaped nucleus, nuclear grooves, and pale cytoplasm (HE stain, magnification, $\times 400$). (c) Immunohistochemical staining for CD1a was positive (immunohistochemical stain, magnification, $\times 400$).

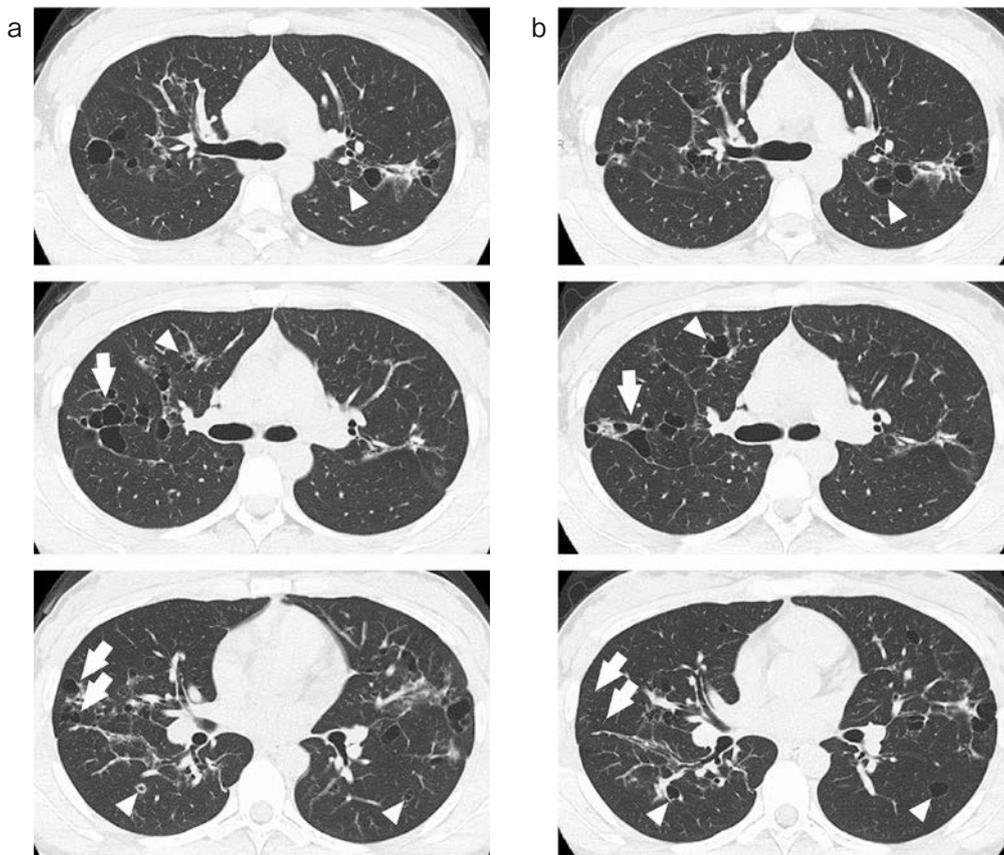


Fig. 3 CT findings at the time of diagnosis (a) and 2 years later (b). Some cysts had increased in size (arrowheads) while others had decreased (arrows).

LCHは単一臓器型と多発臓器型に分類され、PLCHは多発臓器型LCHで認められることもあるが、多くの症例では単一臓器型として認められる。

1997年に行われたわが国のPLCHの全国疫学調査では10万人あたりの有病率が男性0.27人、女性0.07人と男性に多かった⁴⁾。またPLCHは喫煙と強い関連がありPLCH

患者のほとんどに喫煙歴を認める³⁾。喫煙により肺胞マクロファージが活性化され、tumor necrosis factor- α やtransforming growth factor- $\beta 1$ が産生され、組織球や線維芽細胞が集簇するが、その際にランゲルハンス細胞も局所に誘導され、またタバコ煙そのものやリンパ球を介してランゲルハンス細胞の生存や増殖が促される病態が

Table 2 Reported cases of PLCH in non-smoking women

Author	Age	Smoke exposure	Symptoms	Pneumothorax	Chest CT findings				Diagnosis approach	Treatment	Outcome
					Upper zone of lung dominance	Nodules	Cysts/cavities	Other findings			
Tadokoro ⁷⁾ §	44	Second-hand smoke	Dry cough, dyspnea	+	+	+	-	Reticulation	VATS	Prednisolone	Improved
Wei ⁸⁾	20	Unknown	Chest tightness	-	Unknown	+	-	Reticulation	Unknown	Unknown	Died
Fernandes ⁹⁾	26	Biomass smoke	Dry cough, dyspnea, fever	+	+	+	+	Peribronchial cuffing	Post mortem lung biopsy	Talc pleurodesis	Died
González ¹⁰⁾	62	Unknown	Dyspnea, dry cough	-	+	+	+	Septal thickening, bronchial wall thickening, and diffuse ground-glass opacification*	BAL	Prednisone and azathioprine*	Improved*
Shadrach ¹¹⁾	19	Incense smoke	Dry cough, dyspnea, fever	+	+	+	+	Architectural distortion	VATS	Avoidance of smoke and corticosteroid	Improved
Present case	20	None	None	+	+	+	+	None	VATS	Observation	No changed

§: In Japanese. *: The patient has a medical history of 5 years of Sjögren syndrome. PLCH: pulmonary Langerhans cell histiocytosis, CT: computed tomography, VATS: video-assisted thoracic surgery, BAL: bronchoalveolar lavage.

提唱されている⁵⁾。また喫煙者の肺組織において呼吸細気管支にランゲルハンス細胞が増殖することが報告されており⁶⁾、喫煙がPLCHの発症に関与している可能性がある。ただし喫煙者のなかでPLCHを発症するのはごく少数であることや非喫煙者でも発症することから、ほかの要因も発症に関連していると考えられる。

今までのPLCHの報告はほとんどが喫煙者であり、非喫煙者の女性の肺単一臓器型のPLCHの報告は本症例を含め6例のみであった^{7)~11)} (Table 2)。またこれらのうち3例は多量の受動喫煙や煙の曝露歴があり、曝露歴のない女性のPLCHは非常に稀だと考えられた。本症例は非喫煙者で受動喫煙を含めた煙の曝露歴はなかったが、胸部CTからPLCHを疑い、積極的に組織診断を行い確定診断となった。

嚢胞性肺疾患には、PLCHのほかに慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)、リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM)、Birt-Hogg-Dubé症候群 (Birt-Hogg-Dubé syndrome : BHDS) などさまざまな疾患がある。これら疾患は、疾患により管理方法や治療、他臓器病変が異なるため、確定診断をつけることは重要である。PLCHやCOPDでは禁煙指導が必須となり、LAMではmechanistic target of rapamycin (mTOR) 阻害薬による疾患進行や気胸発症防止が報告されている。他臓器病変・合併症としては、LAMでは結節性硬化症や腎血管筋脂肪腫が、BHDSでは腎腫瘍が

予後とも関連し重要である。また嚢胞性肺疾患のなかには進行性難治性の経過をとり、肺移植の適応となる疾患もある。PLCH症例でも肺移植により非PLCH症例と同等の生存が得られたとの報告もある¹²⁾。本症例でも今後進行した際には移植を検討する必要が生じる可能性もあり、その際にも肺疾患の確定診断は重要であると考えられる。

本症例では経過中に嚢胞が一部増大、一部縮小した。PLCHにおける嚢胞形成機序として結節中心の空洞化、細気管支壁の破壊、エアトラッピングによる牽引性肺気腫^{13)~15)}が報告されている。本症例で経過の異なる嚢胞が存在した理由は不明であるが、形成機序の異なる嚢胞が混在しており、一部の嚢胞は空洞化や細気管支壁の破壊の進行により増大し、一部の嚢胞はエアトラッピングの解除により縮小した可能性などが考えられる。

LCHの病因は2010年に発がん性のあるBRAF-V600E変異が同定され、半数以上のLCH症例で認められている。BRAF蛋白はmitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル伝達経路の構成要素であり、BRAF-V600E変異により細胞の成長、増殖に不可欠な転写因子が活性化する¹⁾。PLCHにおいてもBRAF変異が関連している可能性があるが、本症例では認められなかった。PLCHとBRAFの関連については今後の症例の蓄積が必要である。

非喫煙女性のPLCHの1例を経験した。喫煙歴のない女性ではPLCHは稀であるが、嚢胞性肺病変を認めた際

には本疾患も疑い積極的に組織診などを行い確定診断をすることが重要であると考えられた。

謝辞：本原稿の執筆にあたり肺生検をしていただいた熊本大学病院呼吸器外科 鈴木 実教授，病理診断について助言をいただいた神奈川県立循環器呼吸器病センター病理診断科武村民子先生に深謝いたします。

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) Kobayashi M, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci* 2018; 109: 3707-13.
- 2) Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med* 2017; 85: 277-89.
- 3) Radzikowska E. Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front Med* 2021; 7: 582581.
- 4) Watanabe R, et al. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40: 998-1003.
- 5) Vassallo R, et al. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
- 6) Masunaga A, et al. Pathological and clinical relevance of selective recruitment of Langerhans cells in the respiratory bronchioles of smokers. *Respir Investig* 2021; 59: 513-21.
- 7) 田所 明, 他. 非喫煙女性に発症した肺Langerhans cell histiocytosis の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 203-7.
- 8) Wei P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: case series and literature review. *Medicine* 2014; 93: e141.
- 9) Fernandes L, et al. Rare interstitial lung disease: pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young non smoking Indian female. *Indian J Tuberc* 2015; 62: 46-9.
- 10) González García A, et al. Pulmonary Langerhans histiocytosis: an uncommon cause of interstitial pneumonia in a patient with Sjögren syndrome. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 825-8.
- 11) Shadrach BJ, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young non-smoking female — too many rituals spoil the lung. *Acta Biomed* 2021; 92: e2021138.
- 12) Wajda N, et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respirology* 2020; 25: 644-50.
- 13) 武村民子. 肺ランゲルハンス細胞組織球症の病理(病期別形態像の特徴, 嚢胞形成機序, 鑑別診断). *日サルコイドーシス肉芽腫会誌* 2009; 29: 88-91.
- 14) Kambouchner M, et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1483-90.
- 15) 杉本親寿, 他. 肺ランゲルハンス細胞組織球症. *呼吸* 2011; 30: 57-62.

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young, non-smoking woman

Aoi Miyazaki, Aiko Masunaga, Miyu Imai, Yusuke Tomita,
Hidenori Ichiyasu and Takuro Sakagami

Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

A non-smoking, 20-year-old woman was referred to our hospital after computed tomography of her chest revealed right pneumothorax, multiple cysts, and nodules in the upper and middle lobes of both lung fields. She was a non-smoker; however, imaging findings strongly suggested pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH). Video-assisted thoracic surgery was performed for a definitive diagnosis, and the results confirmed the diagnosis of PLCH. This case study describes a rare case of PLCH in a non-smoking, young woman.