

## ●症 例

## 14年間の経過観察中に2児の出産を経験した 肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例

奥村 隼也<sup>a,b</sup> 滝 俊一<sup>a</sup> 三田 亮<sup>a</sup>  
大田亜希子<sup>c</sup> 高木 康之<sup>a</sup> 杉野 安輝<sup>a</sup>

要旨：症例は33歳，女性．20歳時に胸痛を主訴に当院受診．胸部単純CT上，両側びまん性多発肺嚢胞を認めた．胸腔鏡下肺生検にてS100蛋白陽性のLangerhans細胞の集簇を認めた．肺以外の病変は認めず，肺ランゲルハンス細胞組織球症と診断した．診断時より禁煙を行い，一部改善を認めたが多発嚢胞は残存した．診断9年後，11年後に出産を経験し，母体合併症なく経過した．肺ランゲルハンス細胞組織球症患者の妊娠・出産報告は少ないが，合併症が多いとされる．母体合併症を認めず2度の妊娠・出産に至った症例はまれであり報告する．

キーワード：ランゲルハンス細胞組織球症，肺好酸球性肉芽腫，妊娠

Langerhans-cell histiocytosis, Pulmonary eosinophilic granuloma, Pregnancy

## 緒 言

組織球の増殖と臓器浸潤を特徴とする好酸球性肉芽腫症，Hand-Schüller-Christian病，Letterer-Siwe病の3疾患はLichtensteinらによってhistiocytosis Xと総称されていた．

組織球とLangerhans細胞は同じ由来であることが明らかとなり，肺・骨・皮膚・下垂体・肝・リンパ節・甲状腺など種々の臓器でのLangerhans細胞の単クローン性増殖と浸潤をきたす疾患群を総称し，ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans-cell histiocytosis：LCH）と呼称されるようになった<sup>1)</sup>．

LCHのうち肺病変を呈する疾患群は肺ランゲルハンス細胞組織球症（pulmonary Langerhans-cell histiocytosis：肺LCH症）とされ，全びまん性肺疾患のうち4%未満の比較的まれなびまん性肺疾患である<sup>2)</sup>．我が国では1957年の岩井らの報告<sup>3)</sup>以後，200例程度の報告がある<sup>4)</sup>．

今回，14年間の長期間にわたり画像経過観察を続けている若年女性の肺LCH患者で，2回の妊娠・出産に至った症例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

患者：33歳，女性．

主訴：呼吸困難感，胸痛．

既往歴：気管支喘息．

内服：なし．

喫煙歴：16～19歳まで4～5本/日．以後，禁煙していた．

現症：身長155cm，体重45kg，body mass index (BMI) 18.7 kg/m<sup>2</sup>．

初診時現症：血圧120/86 mmHg，心拍数107回/min，呼吸回数18回/min，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）96%（室内気）．意識清明，体温36.2℃．心雑音なし，ラ音聴取なし，呼吸音減弱なし．腹部平坦，軟．表在リンパ節腫大なし，浮腫なし

初診時検査所見：血液検査上，血算生化学検査に特記異常を認めず，喀痰培養は一般細菌，真菌および抗酸菌培養ともに陰性であった．

胸部X線写真：両側びまん性に網状陰影を認めた．

胸部単純CT（図1）：両肺野びまん性に多発する嚢胞病変を認めた．両側上葉優位に粒状影が散在していた．

診断経緯：20歳時に胸痛を主訴に当院救急外来を受診．胸部単純X線撮影像において胸部異常陰影を指摘され，当科初診となった．CT精査において両側びまん性に多発嚢胞病変を認めた．気管支鏡下肺生検を施行したが，確定診断に至らず胸腔鏡下肺生検を施行した．

病理組織所見（図2）：細気管支周囲に結節性病変を複数認めた．結節は，淡い細胞質とくびれのある核を持つ組織球系の集簇とその周囲に多数の好酸球浸潤を認め

連絡先：奥村 隼也

〒471-8513 愛知県豊田市平和町1-1

<sup>a</sup>トヨタ記念病院呼吸器科

<sup>b</sup>名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

<sup>c</sup>同 化学療法部

(E-mail: jokumura@med.nagoya-u.ac.jp)

(Received 28 Jan 2016/Accepted 7 Jun 2016)

た。免疫染色においてS100蛋白陽性のLangerhans細胞を認めた。

骨シンチグラフィ検査：肺野以外に有意な集積を認めず、肺LCH症と診断した。

診断後経過：禁煙を行ったが、小結節陰影の悪化と、胸部痛が続いたためプレドニゾロン0.5mg/kgの投与を開始した。小結節影および嚢胞の部分的な縮小を認めたためプレドニゾロン(prednisolone)を漸減、計5ヶ月間で投与終了とした。以後、ステロイド治療は施行しなかったが、びまん性嚢胞陰影と小結節影は残存した。診断後3年で左自然気胸を発症し、持続胸腔ドレナージで軽快した。以後は自覚症状の出現なく、経過観察を継続

した。診断後9年経過した時点で妊娠が判明し、産婦人科と連携して慎重に妊娠管理および呼吸状態のフォローを行う方針となった。妊娠経過としては追加治療を要さず経過し、妊娠38週に2,568g女児を自然分娩した<sup>5)</sup>。診断11年後に第2子の妊娠が判明し、第1子と同様に妊娠管理を行った。経過中に子宮内発育遅延を認めたものの、妊娠第38週に2,196g女児を自然分娩した。第1子および第2子の妊娠経過中および周産期において呼吸状態の悪化は認めず、正常妊婦と異なる呼吸管理は要しなかった。一方で、児については第2子経過中に子宮内発育遅延を認めた。胸部単純CT画像所見(図3)では、多発嚢胞陰影と小結節影は初診時より改善しているが一部は残存した。診断から14年経過した現在も自覚症状なく外来にて経過観察を継続している。

## 考 察

肺LCH症は、好発年齢が20~40歳代で、90%以上の症例で喫煙歴があり、有病率は男性で10万人あたり0.27、女性で0.07とされる<sup>4)</sup>。本症は禁煙により軽快を認めることが知られており、改善例が40~50%程度ある<sup>6)</sup>一方で、線維化を伴って進行し、呼吸不全を呈し死亡に至る予後不良症例もあり経過は予測不能とされる<sup>7)</sup>。

肺病変の有無にかかわらずLCH症患者においては、経過中の妊娠・出産はまれとされる<sup>6)</sup>。肺病変のないLCH症患者においては現病の増悪をきたし妊娠継続が困難であったとする報告<sup>8)</sup>がある一方で、妊娠中に母体の症状の一時的な改善が認められたとする報告<sup>9)</sup>もあり、一定の見解は得られていない。

肺LCH症における妊娠・出産例について、国内外の文献を検索した結果、本症例を含む11例の報告が認められた<sup>10)~16)</sup>。複数回の出産症例は本症例を含めて2例<sup>10)</sup>であり、母体の周産期合併症・呼吸器合併症がない複数の出産例は本症例のみであった。母体合併症については、呼吸器合併症と尿崩症が報告されていた(表1)。

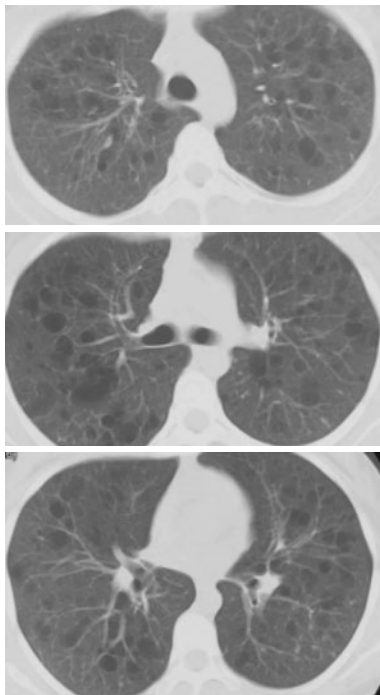


図1 初診時胸部単純CT。両肺野びまん性に多発嚢胞、粒状影を認めた。

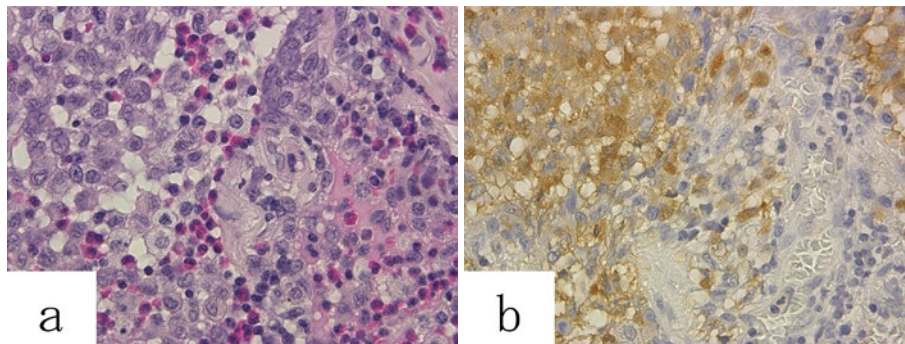


図2 病理組織所見。(a) 細気管支周囲に淡い好酸性の胞体を有し、くびれのある核を持つ組織球系の集簇と多数の好酸球浸潤を認めた。(b) 免疫染色においてS100蛋白陽性のLangerhans細胞を認めた。

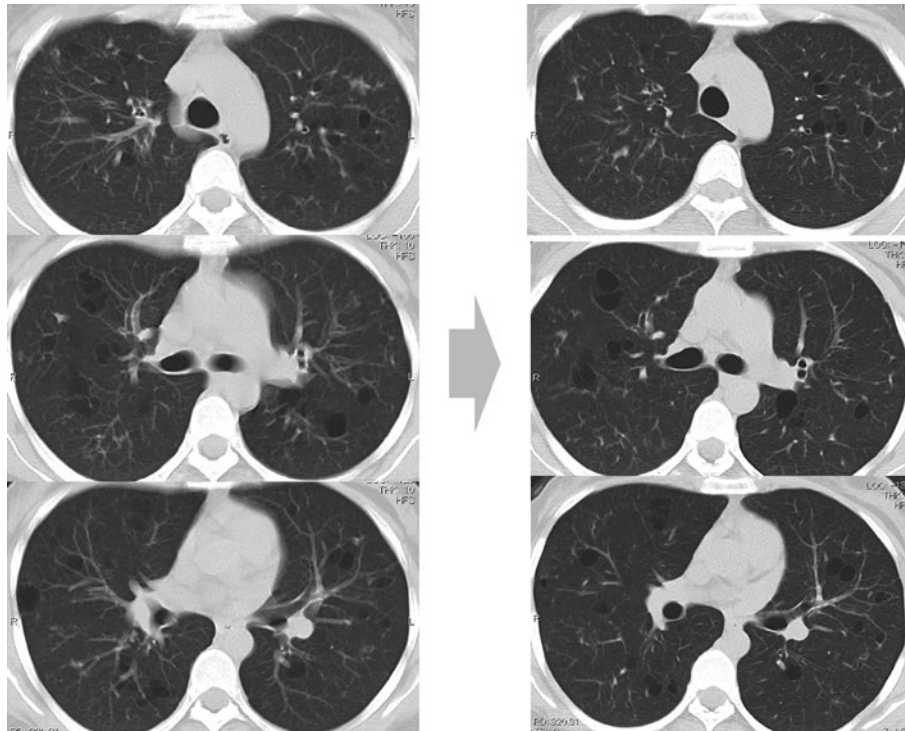


図3 第1子出産後胸部単純CT (左), 第2子出産後胸部単純CT (右). 両肺野びまん性の多発囊胞陰影は残存していたが, 明らかな増悪は認めなかった.

表1 肺ランゲルハンス細胞組織球症の妊娠・出産報告

No	Year	Primary author	Age	Onset	Mode of delivery	Infant complications	Maternal complications	Therapy	Infant weight (g)
1	1957	Avery	31	Pulmonary, bone	NSVD	Unknown	DI	Unkown	Unknown
2	1960	Heilbronn	20	Pulmonary, bone, exophthalmos, otitis media	CD	Unknown	DI	Unkown	Unknown
3	1981	Ogburn	21	Pulmonary, bone	Induction and vacuum extraction	None	DI	Pitressin	4,120
4	1981	Lavin	40	Pulmonary	CD	None	None	Corticosteroid, HOT	3,200
5	1994	Mitra	33	Pulmonary	NSVD	IUGR, oligohydramnios	Bipolar disorder	Corticosteroid, HOT	2,265
6	2006	Sharma	22	Pulmonary	CD	None	None	Unkown	2,400
7	2009	Hayata	20	Pulmonary	CD	IUGR	Bilateral pneumothorax	Chest drainage	1,900
8	2014	Fuks	27	Pulmonary	NSVD	None	DI	MTX, corticosteroid	Unknown
9	2014	Fuks	24-32	Pulmonary	3 NSVD	None	DI	MTX, corticosteroid	Unknown
10	2014	Fuks	27	Pulmonary	NSVD	None	DI, pneumothorax	Azathioprine, corticosteroid	Unknown
11	2014	Present case	28/31	Pulmonary	2 NSVD	None/IUGR	None	None	2,568/2,196

NSVD : normal spontaneous vaginal delivery, CD : cesarean delivery, DI : diabetes insipidus, IUGR : intrauterine growth restriction, HOT : home oxygen therapy, MTX : methotrexate.



呼吸器合併症としては、気胸が 2 例報告<sup>10)11)</sup>され、うち 1 例は周産期に肺病変の悪化から両側気胸を発症し、両側胸腔ドレナージが必要となり、帝王切開による出産を経て肺移植待機となった重症例の報告<sup>11)</sup>が認められた。一方で、呼吸状態に著変を認めなかったとする報告<sup>10)13)~15)17)</sup>も認められる。肺機能検査については、妊娠中に悪化を認めたとする報告<sup>12)</sup>と悪化しなかったとする報告<sup>17)</sup>があり、一定の見解は得られていない。本症例においては、気胸の既往があり肺機能検査は施行しなかった。妊娠中の胸部画像変化についても確認できていないが、第 1 子、第 2 子出産後の胸部単純 CT 評価 (図 3) からは肺病変の増悪はなく経過したと推定された。

本症例では認めなかったが、尿崩症については 11 例中 6 例に合併の報告<sup>10)14)~16)</sup>が認められた。3つの要因が考えられ、第一に LCH 症の肺外病変として中枢神経浸潤により尿崩症が引き起こされるという説<sup>10)</sup>、第二に妊娠中に胎盤を通じてバソプレシン分解酵素が分泌され尿崩症が引き起こされるという説<sup>18)</sup>、第三に両者の合併の場合が考えられる。妊娠前より尿崩症治療を受けていた症例においても、妊娠中に増悪をきたしたとする報告<sup>16)</sup>が認められた。

児合併症としては、原因は不明であるが、子宮内発育遅延と羊水過少症の合併が報告<sup>11)12)</sup>されており、本症例においても第 2 子妊娠時には子宮内発育遅延を合併した。

本症例では、肺 LCH 症の長期経過観察中に 2 度の妊娠・出産を経験した。出産前後の呼吸状態に変化が少なく画像変化も乏しく経過したことから、LCH 症の病勢が軽微あるいは寛解状態であったために周産期合併症を認めなかった可能性がある。本症と妊娠、胎児発育についての関連性は不明な点が多いが、重篤な呼吸器合併症や尿崩症の合併が報告されており、肺 LCH 症の妊娠症例については慎重な経過観察が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第 106 回呼吸器学会東海地方会 (2014 年 11 月、浜松) において発表した。

謝辞：本症例の診療に多大なご尽力を賜りました小口秀紀先生、大塚祐基先生、近藤友喜先生に深くお礼申し上げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Coppes-Zantinga A, et al. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002; 116: 3-9.
- 2) Gaensler EA, et al. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411-26.
- 3) 岩井和郎, 他. 肺の好酸球性肉芽腫の 1 例. *日臨* 1957; 15: 2015.
- 4) Watanabe R, et al. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40: 998-1003.
- 5) 大塚祐基, 他. 肺好酸球性肉芽腫症合併妊娠の 1 例. *トヨタ医報* 2010; 20: 129-34.
- 6) Girschikofsky M, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 72.
- 7) Vassallo R, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484-90.
- 8) Growdon WA, et al. Adverse effects of pregnancy on multifocal eosinophilic granuloma. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 2s-6s.
- 9) Scherbaum WA, et al. Spontaneous transient remission of disseminated histiocytosis X during pregnancy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 57-60.
- 10) Fuks L, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and diabetes insipidus in pregnant women: our experience. *Lung* 2014; 192: 285-7.
- 11) 早田英二郎, 他. 肺好酸球性肉芽腫症合併妊娠の 1 例. *日産婦関東連会誌* 2009; 46: 300.
- 12) Mitra AG, et al. Pregnancy in a patient with eosinophilic granulomatosis of the lung: a case report. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 811-3.
- 13) Lavin JP, et al. Pulmonary eosinophilic granuloma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 516-9.
- 14) Heilbronn DB, et al. Hand-Schueller-Christian disease and pregnancy. Report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 805-9.
- 15) Avery ME, et al. The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schuller-Christian disease and Letterer-Siwe disease); a study of forty cases. *Am J Med* 1957; 22: 636-52.
- 16) Ogburn PL, et al. Histiocytosis X and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 513-5.
- 17) Sharma R, et al. Effect of pregnancy on lung function in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 67-8.
- 18) Kalelioglu I, et al. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. *Pituitary* 2007; 10: 87-93.

**Abstract****Follow-up on a patient with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis who experienced the delivery of two children over 14 years: A case report**

Junya Okumura<sup>a,b</sup>, Shunichi Taki<sup>a</sup>, Ryo Sanda<sup>a</sup>, Akiko Ota<sup>c</sup>, Yasuyuki Takagi<sup>a</sup> and Yasuteru Sugino<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Toyota Memorial Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Hospital

<sup>c</sup>Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital

We report the case of a 33-year-old woman who had visited our hospital at the age of 20 years with a chief complaint of chest pain, and by computed tomography (CT) we found her to have bilateral, diffuse, multiple pulmonary cysts. An examination of surgical lung biopsy samples at that time showed accumulation of S100 protein-positive Langerhans-cells. No lesions were seen outside the lungs, and she was diagnosed as pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. The patient stopped smoking from the time of diagnosis, and although partial improvement was observed, the multiple cysts persisted. The patient became pregnant and gave birth twice, 9 and 11 years after diagnosis, with no maternal complications. Although there have been a few reports of pregnancy and childbirth in patients with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis, such cases are associated with many complications. This patient is reported because two successful pregnancy results with no maternal complications are rare in such cases.