

●症 例

気管支肺胞洗浄液のセルブロックを用いて診断した 肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例

平田 一記 櫻井 正樹 白石 直敬
森岡 崇 新井 正伸 青野 英幸

要旨：62歳，男性．喫煙歴：15本/日×42年間．乾性咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部X線検査にて異常陰影を指摘され当院を受診した．胸部CTにて両側上葉優位の多発小結節影，小葉中心性の淡い粒状影を認めた．気管支鏡検査を施行し，経気管支肺生検，気管支肺胞洗浄を施行した．気管支肺胞洗浄液のセルブロック法による免疫染色にてCD1a陽性細胞が8.0%であり，肺ランゲルハンス細胞組織球症と診断した．禁煙指導を行い4週間後の胸部CTにて陰影の改善を認めた．気管支肺胞洗浄液のセルブロック標本が診断に有用であった．

キーワード：肺ランゲルハンス細胞組織球症，気管支肺胞洗浄，経気管支肺生検，セルブロック
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), Bronchoalveolar lavage (BAL),
Transbronchial lung biopsy (TBLB), Cell block

緒 言

肺ランゲルハンス細胞組織球症 (pulmonary Langerhans cell histiocytosis : PLCH) は，ランゲルハンス細胞の非腫瘍性増殖と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り，喫煙との関連が強く示唆される稀な疾患である．外科的肺生検の診断率が最も高いとされ，気管支鏡検査による経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) や気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) により得られた検体からのPLCHの診断率は高いとは言えない．今回BALのセルブロック (cell block : CB) 標本が診断に有用であったPLCHの1例を経験したため，文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：62歳，男性．

主訴：乾性咳嗽．

既往歴・併存症：特記事項なし．

喫煙歴：15本/日×42年間，現喫煙者．

現病歴：20XX年1月下旬より乾性咳嗽を自覚し，症状

の改善を認めないため2月1日に近医を受診した．胸部X線写真にて異常陰影を認めたため，2月2日に精査加療目的で当院を紹介され受診した．

初診時現症：意識清明．血圧113/64mmHg，脈拍数52回/分，呼吸数16回/分，体温36.6℃，経皮的動脈酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気)．貧血・黄疸なく，表在リンパ節は触知せず，明らかな心雑音は聴取しなかった．両側下肺野背側にてfine crackleを聴取した．その他特記すべき異常所見は認めなかった．

初診時検査所見 (表1)：血液検査にてC反応性蛋白 (CRP) 1.32mg/dLと軽度の炎症所見を認め，KL-6 649U/mLと上昇を認めた．動脈血液ガス分析では室内気にてpH 7.462，PaCO₂ 35.6 Torr，PaO₂ 79.0 Torrであった．肺機能検査ではFEV₁ 2.36L，VC 2.92L，FEV₁/FVC 80.0%，%VC 73.5%，%DL_{CO} 84.3%と軽度の拘束性換気障害が疑われた．

初診時胸部単純X線所見 (図1)：両側上中肺野を中心に小結節影を認めた．下肺野優位にすりガラス影を認めた．

初診時胸部CT所見 (図2)：両側肺野に粒状影を認め，上中肺野末梢側優位に2～6mmの多発性小結節影および空洞を伴う結節性病変を認めた．右上葉の一部には比較的壁の厚い嚢胞性病変を認めた．両側下葉背側では線状影，網状影を認めた．明らかなリンパ節腫大は認めなかった．

臨床経過：確定診断をつける目的で気管支鏡検査を施行した．右B⁵bよりBAL (70mL回収/150mL)，右B⁴，

連絡先：平田 一記

〒633-0054 奈良県桜井市阿部323

済生会中和病院内科

(E-mail: kh50505050@gmail.com)

(Received 30 May 2018/Accepted 31 Jul 2018)

表1 初診時検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	4,300/ μ L	ANA	(-)	VC	2.92L
Neut	64.7%	RF	<3U/mL	%VC	73.5%
Lym	24.7%	MPO-ANCA	<1.0U/mL	FEV ₁	2.36L
Mono	9.9%	PR3-ANCA	<1.0U/mL	FEV ₁ /FVC	80.0%
Eos	0.5%	β -D-glucan	<5.0pg/mL	%DL _{CO}	84.3%
RBC	483 \times 10 ⁴ / μ L	<i>Candida</i> Ag	(-)		
Ht	45.3%	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)		
Hb	15.4g/dL	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)		
Plt	16.9 \times 10 ⁴ / μ L	KL-6	649U/mL		
		SP-D	46.5U/mL		
Biochemistry		Tumor marker			
TP	7.2g/dL	CEA	3ng/mL		
Alb	3.9g/dL				
AST	25U/L	Arterial blood gas analysis			
ALT	29U/L	pH	7.462		
LDH	225U/L	PaCO ₂	35.6Torr		
CK	130U/L	PaO ₂	79.0Torr		
γ -GTP	27U/L	HCO ₃ ⁻	24.9mmol/L		
Glu	141mg/dL				
T-bil	0.4mg/dL				
BUN	9.7mg/dL				
Cre	0.84mg/dL				
CRP	1.32mg/dL				

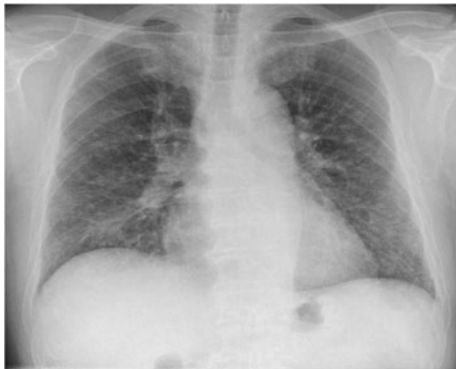


図1 初診時胸部単純X線写真。両側上中肺野を中心に小結節影を認める。下肺野にはすりガラス影を認める。

右B⁸、右B⁹よりTBLBを施行した。TBLBでの組織所見では細気管支周囲に軽度の炎症所見は認めるも、特異的な所見は認めなかった。

BAL液は混濁し、総細胞数 5.0×10^5 /mL、細胞分類はマクロファージ85.0%、リンパ球10.0%、好中球1.0%であった。CD4/CD8比は0.76であった。BAL液のCB標本にて核が偏在する組織球様の類円形細胞を多数認め、核に切れ込みを有し、S-100陽性、CD1a陽性の細胞を総細胞数の8.0%に認めた(図3)。以上の所見および胸部CT画像所見、臨床所見と併せ、PLCHと診断した。両側下葉の線状影、網状影に関しては、喫煙者であり初診時の

血液検査にてKL-6の上昇を認めていたことから剥離性間質性肺炎を疑い、禁煙にて画像所見の改善が得られるか経過観察の方針とした。また肺外病変の検索目的でポジトロンエミッション断層撮像(positron emission tomography: PET)を施行したが、肺外病変を示唆する明らかな所見は認めなかった。治療法として禁煙指導を開始し、禁煙後4週間の時点では乾性咳嗽の改善および胸部CTでは両側肺野の小結節影や空洞影は改善を認めたが、両側下葉背側の線状影、網状影は残存した(図4)。下葉の陰影は禁煙にて改善が得られなかったため非特異性間質性肺炎を疑い、診断目的で外科的肺生検を提案したが希望されなかった。画像所見上明らかな増悪なく経過しており、臨床症状も乏しかったことから経過観察の方針とした。現在治療開始後2年が経過したが、禁煙は継続できており、症状の再燃や画像所見の増悪は認めず経過している。

考 察

PLCHはランゲルハンス細胞の非腫瘍性増殖と好酸球浸潤による肉芽腫種形成を特徴とする原因不明の疾患である¹⁾。PLCHは20歳から40歳の成人に多く、その病態には喫煙の関与が示唆されている²⁾³⁾。臨床症状は、乾性咳嗽や呼吸苦、易疲労感、体重減少、発熱、胸痛といった非特異的な症状をきたすことが多い⁴⁾⁵⁾。PLCHの診断

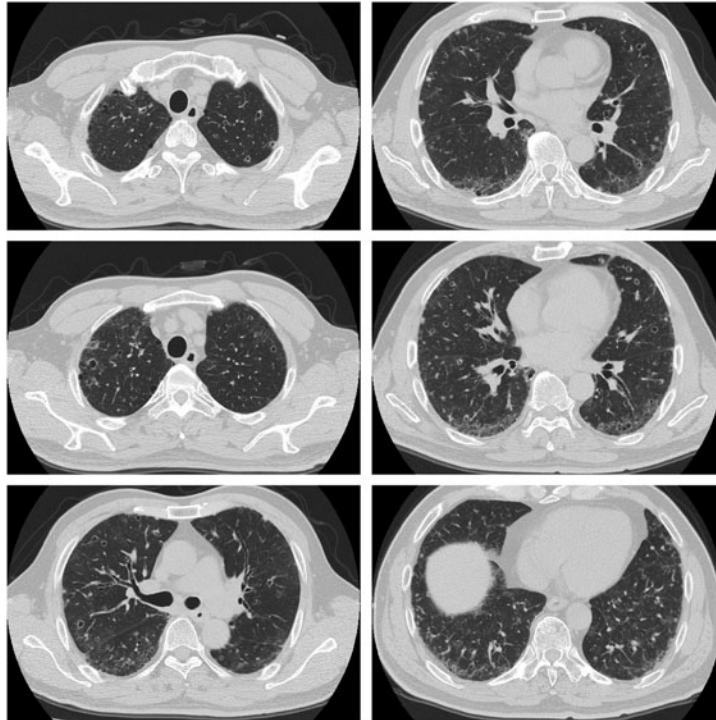


図2 初診時胸部CT. 両側肺野に粒状影を認め、上中肺野末梢側優位に小結節影および空洞を伴う結節性病変を多数認め、一部には比較的壁の厚い嚢胞性病変も認める.

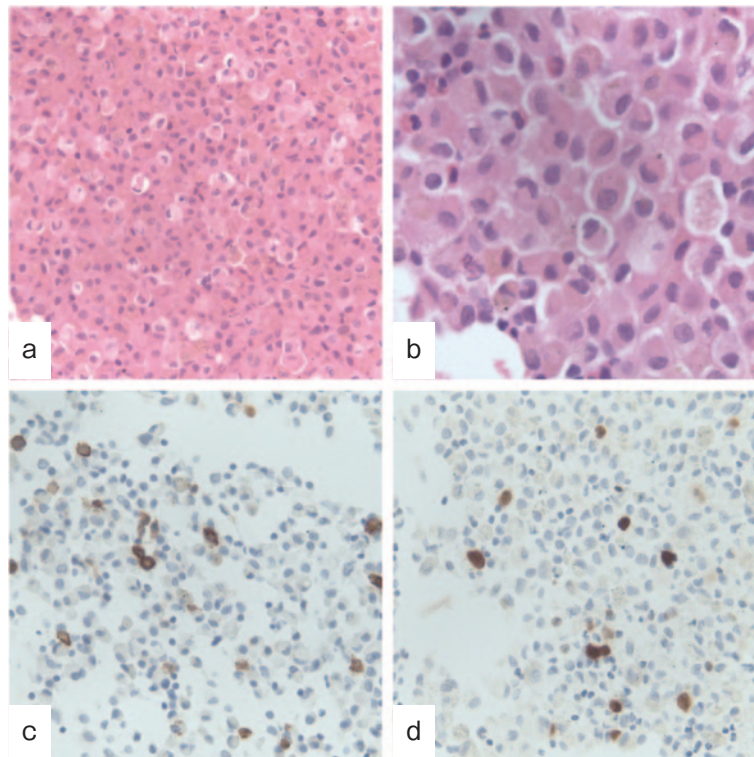


図3 BAL液のCB標本所見. (a, b) Hematoxylin-eosin (HE) 染色. 対物20倍 (a), 40倍 (b). 核に特有の切れ込みを有するランゲルハンス細胞を認める. (c, d) 免疫染色. 対物20倍. CD1a (c), S-100蛋白 (d) 陽性の組織球を認める.

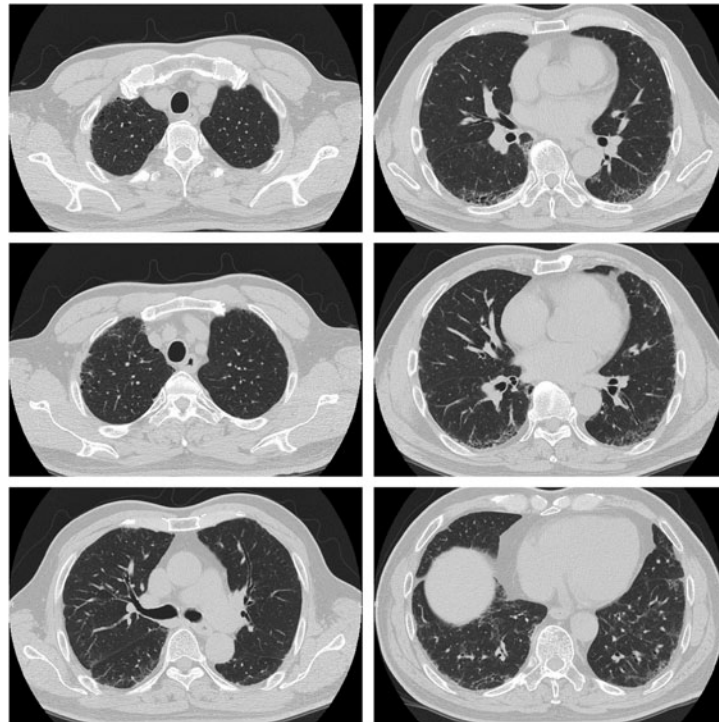


図4 禁煙後4週間経過時の胸部CT. 陰影の改善を認める.

は外科的肺生検やTBLBによる組織診断やBALによる細胞診において、S-100蛋白およびCD1a陽性のランゲルハンス細胞を証明することで確定される。TBLBによるPLCHの診断率は10~40%程度とされており、外科的肺生検の診断率が最も高いが、TBLBにより診断された症例も報告されている⁶⁾⁷⁾。TBLBによる診断率が低い要因として、PLCHの病変は主に終末細気管支から呼吸細気管支周囲に生じるため、病変部位の良質な検体の採取が困難であることが考えられる。本症例でも複数箇所からTBLBを施行したが、組織所見ではPLCHに特異的な所見を得ることができなかった。過去の報告でもTBLBを施行する際には、採取検体の個数、大きさ、採取場所等に関して十分に検討する必要があるとされている⁸⁾⁹⁾。また、Auerswaldらの報告では、臨床所見および画像所見とともにBAL液中にCD1a陽性細胞を5%以上認める場合は組織診断と同程度の診断価値を認めるとされている¹⁰⁾。CD1a陽性細胞の解析には免疫染色やフローサイトメトリーが用いられる。フローサイトメトリーは免疫染色と比べ感度や定量性に優れているとされているが、BAL液での回収細胞が少量の場合は検出限界以下になる可能性があり、また自施設内で解析できる施設は限られる。一方でCB法による免疫染色は複数のマーカーを用いた免疫組織化学的検索が可能となり、出現細胞の特定に有効な方法である¹¹⁾。また自施設内で比較的行いやすい方法であり、さらにCB標本は半永久的に保存できる

ため必要に応じて追加解析を行うことが可能という利点もある。本症例では、BAL液からCB標本を作製し、免疫染色を施行した。BAL液(40mL)を2,500rpmで5分間遠心後、10%中性緩衝ホルマリンで12時間、室温で固定し、その後2,500rpmで5分間遠心を2回施行し、得られた沈渣に加熱溶解した2%寒天を加え攪拌し室温で冷却固化したものをパラフィン包埋した。このCB標本にて、CD1a陽性細胞を総細胞数の8.0%に認め、臨床症状、画像所見と併せてPLCHと診断した。治療は禁煙が最も重要とされ²⁾、本症例も禁煙指導により乾性咳嗽は速やかに改善を認め、画像検査でも陰影の改善を認めた。一方でPLCHと組織学的に診断された症例のうち、BAL液中にCD1a陽性細胞を認めた症例は25%にとどまるという報告もあり¹²⁾、BAL液によるPLCHの診断の有用性に関してはさらなる議論が必要と考える。しかしTBLBにより組織学的に確定診断をつけることが困難な場合は外科的肺生検を考慮せざるを得ないということを考えると、TBLBと組み合わせることで低侵襲な気管支鏡検査での診断率は上昇する可能性があり、BAL液のCB法は有用な補助診断になり得ると考えられる。本症例のようにBAL液のCB法によりPLCHを診断した報告は、過去の文献を検索し得た限りでは1例のみであった¹³⁾。高原らは、BALによりPLCHの主たる病変部位である終末細気管支から呼吸細気管支周囲、肺動脈領域に存在する細胞が回収でき、またTBLBと比べ広範囲に病変部位を検索す

ることが可能であることから¹³⁾, BAL液のCB法がPLCHの診断において低侵襲かつ有用性の高い検査法であると報告している. PLCHはTBLBで特異的な組織所見が得られず, 診断に難渋することが多いが, 本症例のようにBAL液のCB法がPLCHの診断に有用であったことから, 検査法の選択肢の一つとして考慮すべきであると考えられる.

謝辞: 病理組織学的検討をご担当いただいた当院病理診断科の堤 雅弘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特に申告なし.

引用文献

- 1) Vassallo R, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
- 2) Mogulkoc N, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-5.
- 3) Schönfeld N, et al. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 132-8.
- 4) Sundar KM, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673-83.
- 5) Wei P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e141.
- 6) 水谷 宏, 他. 喫煙開始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: 852-6.
- 7) Housini I, et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 523-30.
- 8) 八木毅典, 他. 経気管支性肺生検が診断の確証となった肺好酸球性肉芽腫症の1例. *日胸疾患会誌* 1994; 32: 111-5.
- 9) 小林英夫, 他. 経気管支肺生検で診断しえた肺好酸球性肉芽腫症の1例. *日胸疾患会誌* 1991; 29: 1079-82.
- 10) Auerswald U, et al. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305-9.
- 11) 濱川真治, 他. 体腔液細胞診材料を用いたセルブロック法による免疫細胞化学染色. *Med Technol* 2009; 37: 1201-8.
- 12) Harari S, et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2012; 106: 1286-92.
- 13) 高原 豊, 他. 気管支肺胞洗浄液のセルブロック標本が診断に有用であった肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *気管支学* 2015; 37: 240-4.

Abstract

A case of pulmonary Langerhans cell histiocytosis diagnosed by cell block from bronchoalveolar lavage fluid

Kazuki Hirata, Masaki Sakurai, Naoyuki Shiraishi,
Takashi Morioka, Masanobu Arai and Hideyuki Aono
Department of Internal Medicine, Saiseikai Chuwa Hospital

A 62-year-old man who had smoked 15 cigarettes per day for 42 years was referred to our hospital because of non-productive cough and an abnormal chest shadow. Chest computed tomography (CT) scan revealed multiple micronodules and small centrilobular nodular shadows in both lung fields. We performed bronchoalveolar lavage (BAL) into the right B⁵b and fiberoptic transbronchial lung biopsy (TBLB) of the right B⁴, B⁸, and B⁹. Although the TBLB specimens showed non-specific inflammation, histopathological findings of the cell block obtained by BAL revealed 8.0% of the BAL cells to be positive for CD1a immunocytochemically. From these observations, we finally diagnosed him with pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), and most of the shadow on chest CT scan had disappeared 4 weeks after cessation of smoking. We report a case of PLCH successfully diagnosed using cell block from the BAL.