

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「特発性造血障害に関する調査研究」  
分担研究報告書

成人型ランゲルハンス細胞組織球症（肺病変を中心に）に関する研究

研究分担者 井上義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター長

## 研究要旨

(1)成人の肺ランゲルハンス細胞組織球症(PLCH)、特に単臓器型の PLCH は喫煙との関連が示唆されている。BRAF-V600E 変異マウスを用いた検討で喫煙との関連が示唆された。最近、我々は指定第 2 類医薬品ネオシーダーの吸入が関連した PLCH 症例を報告した。ネオシーダーと一般的タバコに共通する成分の影響が示唆された。

(2) PLCH は特に単臓器型では各種喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患との鑑別が重要である。成人呼吸器領域で現行となっている厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班（1997, 2007）による診断基準のアップデートが必要である。

### A. 研究目的

成人の肺ランゲルハンス細胞組織球 (PLCH)、特に単臓器型の PLCH は喫煙との関連が示唆されている嚢胞性肺疾患であり、成人に於いては各種喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患との鑑別が重要である。

(1) BRAF-V600E 変異マウスを用いた PLCH 喫煙モデルからの検討で、各種サイトカインの発現を含めて喫煙との関連が示唆されている(2019 年報告書)。最近、我々は、禁煙によって改善を認め、指定第 2 類医薬品ネオシーダーの吸入によって再燃し吸入中止によって改善した PLCH 症例を経験したので報告した。

(2) 成人では肺の単臓器型の PLCH が多く認められるが、PLCH 診断は、多臓器型の多い小児とは検査手技も異なっている。成人に求められる、各種喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患との鑑別が重要である。呼吸器領域で現行である厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班（1997, 2007, 2018）に

よる診断基準のアップデートが必要である。

### B. 研究方法

(1) PLCH 喫煙モデルから得られた成績から示唆される血清バイオマーカーを用いて、喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患の鑑別への応用を検討する。

(2) 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班

（1997, 2007, 2018）による診断基準のアップデートを行い、案を作成した後、検証を行う。

(3) 年齢、臓器、科を超えた LCH に関する情報を共有し、疾患レジストリー、患者、家族向けの公開講座開催に協力する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠して実施する。

### C. 研究結果

(1) BRAF-V600E 変異マウスを用いた PLCH 喫煙

モデルからの検討で、各種サイトカインの発現を含めて喫煙との関連を報告した。

(2) 最近、我々は、禁煙によって改善を認め、指定第2類医薬品ネオシーダーの吸入によって再燃し吸入中止によって改善したPLCH症例を報告した。ネオシーダーと一般的タバコに共通する成分がサイトカインの産生を誘導し、PLCHを再燃させた可能性が示唆された。

(2) 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班(1997, 2007)による診断基準を以下に示す。

#### I. 臨床所見

1. 20-40歳を中心とする年齢層(女性は高齢の傾向)で、男性に多い(男女比4:1)。また、喫煙者であることが多い(90%以上)。
2. 自覚症状として、咳嗽、息切れ、胸痛(自然気胸合併が30-40%)、無症状の症例もある(10-20%)

#### II. 画像所見

1. 胸部X線検査にて、上中肺野優位に網状粒状影・薄壁小輪状影・浸潤影が混在する。(間質性肺炎との鑑別は、上・中肺野優位で肺容量の減少がない点を参考にする)
2. 胸部CT検査にて、5mm以下の小粒状(結節状)影、索状影、小輪状影が上、中肺野優位に認められる。数mmから数cmの薄壁嚢胞が、上・中肺野の中間層から内層を中心に認められる。

#### III. 病理組織学的所見

開胸、ないしは胸腔鏡下肺生検による組織診断が望ましい。

(主要所見)

肺生検による標本にて、大型で深い切れ込みのある核を有し、胞体がエオジンに淡染するLangerhans細胞(免疫染色でS100蛋白陽性、細胞表面にCD1a・CD1c・CD4などの抗原を発現

し、IgG-Fcレセプターを有する細胞、電顕的にはBirbeck顆粒陽性)と好酸球やリンパ球、形質細胞を含む肉芽腫病変を、肺泡領域あるいは呼吸細気管支壁から末梢気道壁に認める。

(補足所見)

1. 細気管支周囲などにsatellite fibrosisを認める。
2. 主として細葉中心性に嚢胞状病変を認める。嚢胞壁の線維化は強く、弾性線維の破壊・消失が認められる。また、Histiocyteをみることがある。
3. 慢性に経過すると、広範囲に気腫性病変が認められる。

(参考)気管支肺泡洗浄液中のLangerhans細胞が総細胞数の5%以上認められた時は組織所見と同等に扱う。

診断の基準:以上のI~IIIを満たす場合

本診断基準は成人では現行の診断基準であるが、最新の診断技術や、エビデンスを加味した診断基準案が求められる。

#### D. 考察

経気管支肺生検、気管支肺泡洗浄は小児では実施困難であるが成人では一般的な検査である。小児のLCHと成人のLCHの異なる点、アプローチの相違を理解した上で最終的には全年齢の診断基準、ガイドラインの作成が必要である。

#### E. 結論

喫煙関連物質はPLCHの発症に関連していると考えられる。成人の診断基準のアップデートを行う。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
- (1) Huan Liu, Andrew R. Osterburg, Jennifer Flury, Zulma Swank, Dennis W. McGraw, Nishant Gupta, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Ashish Kumar, Abdellatif Tazi, Yoshikazu Inoue, Masaki

Hirose, Francis X. McCormack, Michael T. Borchers. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight*. 5(4): e132048, 2020.

- (2) 高野峻一、橘和延、榎本貴俊、足立雄一、東浩志、井上義二. 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. *日呼吸誌*9(1): 43-47. 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況：該当なし

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：特記事項なし