

【鑑別診断】

患者は肩の疼痛、咳嗽、溶骨性病変、肺結節・嚢胞病変を特徴とする疾患に 3 ヶ月間にわたって罹患している。鑑別診断を挙げるのに重要となってくるのは骨と肺に同時に症状が出ている点、肺実質と骨の異常が存在する点、そして患者の喫煙歴である。肺と骨の両方を侵す疾患は **Table 1** のようなものがある。肺上葉に主に分布する肺結節・嚢胞の存在、骨病変が境界明瞭であること、そして患者が喫煙者であることは、鑑別疾患を狭めるのに重要な要素となる。加えて、複数回の骨生検・培養にも拘わらず診断を下せなかったことから何らかの疾患の可能性を下げることになる。

●悪性腫瘍

喫煙者における肺結節と溶骨性変化の組み合わせは原発性肺癌を考えさせるかもしれないが、多発性の肺小結節は原発性肺癌に非典型的であるし、骨生検で診断がつくはずである。多発性骨髄腫、リンパ腫、肥満細胞症、神経内分泌生腫瘍などの他の腫瘍は、稀ではあるが肺と骨の病変を呈することもある。ただ、その場合、この患者では骨の生検で診断がついていたはずだと考える。

●感染症

骨生検の検体は感染症的なプロセスによる疾患を示唆している。多くの感染症が肺と骨を同時に侵しうる。患者は当初、緑色調の痰を伴う咳嗽、寒気、発汗などの急性感染症と矛盾しない訴えをしていたが、彼の症状の時間経過はむしろ亜急性或いは慢性のプロセスを強く示唆する。そのため、慢性の肺炎と骨髄炎を起こす病原体を考える必要がある。結核は典型的には肺上葉に病変を生じ、結節や嚢胞を生じる。結核全体の 2% で骨と関節の両方に病変が出るとの報告もある。よって結核はこの患者の症状の原因として考えられるのだが、比較的軽度な全身症状と胸部 CT の所見により結核は否定的である。

慢性真菌感染症も肺と骨を侵しうる。特に、ブラストミセス症患者の 4% で骨格系に病変が生じる。しかし、この患者はブラストミセス症の流行地に旅行したことはない。彼はパラコクシジオイデス症の流行地である南アメリカに旅行したことがある。パラコクシジオイデス症は肺炎と骨髄炎を起こしうるが、通常免疫抑制状態の患者に症状を呈する。

稀な病原体による慢性の細菌感染症でも肺と骨を侵すことがある。結核、慢性肺炎、骨髄炎に似た症状は *Burkholderia pseudomallei* に感染（類鼻疽）して数年後に生じうる。同様に、ノカルジア症でも空洞を伴う肺結節と骨髄炎を生じうる。しかしながら、これらの疾患は稀であり、病歴からも疑うようなものはない。

●サルコイドーシス

患者の症状、複数回の生検と培養にも拘わらず診断が得られなかったこと、この 2 点より非感染性の炎症或いは特発性のプロセスが強く示唆される。多くのそういった疾患は肺を侵して、びまん性の結節及び間質性病変を生じるが、更に骨を侵す疾患となるとその数はかなり限られてくる。

間質性肺疾患の原因としてよくある疾患の一つにサルコイドーシスがある。全身性炎症性肉芽腫症であるこの疾患はどの臓器でも侵しうる。サルコイドーシス全体の 90% で肺症状をきたし、典型的には肺門部リンパ節腫脹と間質性浸潤が認められる。骨病変はサルコイドーシスの 3~13% で生じ、溶骨性病変も造骨性病変も生じうる。本症例での骨生検では肉芽腫が認められたが、壊死性肉芽腫であった。サルコイドーシスは通常非壊死性肉芽腫を呈する。加えて、はっきりとしたリンパ節腫脹のない多発性肺結節はサルコイドーシスでは非典型的である。

Wegener 肉芽腫症などの全身性血管炎は通常肺を侵し、骨の梗塞という形で骨を侵すこともある。肺の所見は通常もっと強く出て、症状も激しいのが通常である。この患者で血清検査が陰性であったことから、これらの診断の可能性は否定的である。

Table 1. Selected Disorders That Can Involve Lungs and Bones.

Malignant tumors
Primary lung cancer
Metastatic cancer to the lungs and bones
Neuroendocrine tumors
Mastocytosis
Lymphomas
Infectious diseases
Mycobacterial disease (tuberculosis)
Fungal diseases
Blastomycosis
Histoplasmosis
Coccidioidomycosis
Chronic bacterial infections
Nocardia species
<i>Burkholderia pseudomallei</i>
Inflammatory or idiopathic disorders
Sarcoidosis
Wegener's granulomatosis
Storage disorders
Gaucher's disease
Fabry's disease
Niemann-Pick disease
Hermansky-Pudlak syndrome
Disorders of histiocytes and dendritic cells
Erdheim-Chester disease (disseminated juvenile xanthogranuloma)
Langerhans'-cell histiocytosis

●蓄積症

骨病変を伴う間質性肺疾患を生じる疾患カテゴリーとして脂質蓄積症がある。Gaucher 病はリソソーム酵素である β グルコセレブロシダーゼの活性の遺伝的欠損が原因でグルコセレブロシドがマクロファージのリソソームに蓄積する。蓄積症は時間をかけて間質性的変化を肺に起こしうる。しかし、CT での典型的なパターンとしては斑状のすりガラス状陰影と網状結節状陰影であり、この患者で認められる嚢胞や散在性結節ではない。蓄積症で生じる骨格系の症状は、典型的な長幹骨のフラスコ型外見（骨皮質の菲薄化による）や骨硬化性や骨壊死性の病変であり、本症例で認められた境界明瞭な溶骨性病変とは異なる。さらに、これらの疾患は通常もっと若い患者に起き、肺と骨以外の病変も生じる。そのため脂質蓄積症という診断ではなさそうである。

●組織球性疾患

患者の骨生検には肉芽腫が含まれており、肉芽腫は組織球から成っている。組織球性疾患は組織球が様々な組織に蓄積するのが特徴的で、反応性のものと組織球（マクロファージ）や樹状細胞の腫瘍性のものとが含まれる。

Erdheim-Chester 病は、典型的には骨格に症状を呈し、全体の 20~35% で肺にも症状をきたす。通常中年で発症するこの疾患では、肺症状として咳と呼吸困難を生じる。肺症状を呈する患者の X 線では間質性浸潤を示すことが多く、しばしば胸膜病変を合併する。Erdheim-Chester 病の診断の可能性はあるが、骨病変のパターンは非典型的であり、胸部 CT でみられた散在性結節及び嚢胞はこの疾患では特徴的ではない。

最後に考えるべき疾患は Langerhans 細胞組織球症（LCH）である。LCH は Langerhans 細胞が様々な臓器に蓄積するのが特徴的で、しばしば炎症と好酸球を伴う。Langerhans 細胞は皮膚などの上皮表層に存在し、所属リンパ節に移動し T 細胞に抗原を提示することで適応免疫を開始するという機能を持つ。LCH は骨及びその近辺の組織、例えば下垂体、肺、皮膚、リンパ節、肝臓、脾臓、骨髄などに病変を生じる。肺 LCH は稀で、間質性肺疾患の約 5% を占める。肺 LCH の 90% 以上が大人の喫煙者で生じる。この疾患は咳や呼吸困難といった非特異的な呼吸症状を生じるが、しばしば患者は無症状でルーティンの画像検査で見つけられる。通常胸部 X 線は間質性肺疾患を示唆し、CT では主に上葉に位置した結節と嚢胞が認められる。肺機能検査は拘束性或いは閉塞性或いは混合性換気障害を示す。患者の 60~85% では本症例同様に DLco の低下が認められる。骨疾患では破壊性の溶骨性病変がみられるが、これは扁平骨で最も多くみられる。

●喫煙に関連した肺疾患

患者の喫煙歴も考える必要がある。喫煙は COPD や肺癌の発症に関連しているが、その他、一連の間質性肺疾患（呼吸性細気管支炎、呼吸細気管支炎関連間質性疾患、剥離性間質性肺炎）にも関連している。これらの疾患は喫煙者に孤発性に生じ、COPD や肺癌でみられるような喫煙量に比例した関係で生じるわけではない。これらの疾患は通常すりガラス状陰影を呈し、骨格系に病変は生じないため、今回考える必要はない。

★要約

この患者は、肺の結節性・嚢胞性病変、画像上境界明瞭な骨の透過性亢進病変、及び喫煙歴を持っており、肺と骨に病変を持つ LCH が最も考えられる。10~40% の症例で、気管支鏡で BAL と TBLB を行うことで診断が可能となる。しかし、本症例では過去 3 ヶ月診断に難渋したことから、診断的手技としてはビデオ補助下胸腔鏡手術(VATS)による外科的肺生検が良いのではないかとと思われる。

【臨床診断】

肺、骨に病変を持つ Langerhans 細胞組織球症

【病理学的考察】

肩甲骨の生検検体は広範囲の壊死と顕著な急性炎症及び組織球の集簇が認められ、壊死性肉芽腫と解釈された(Fig.3A, 3B)。当初の診断は壊死と肉芽腫を伴う急性骨髄炎であった。染色で微生物が陰性であったが、感染症の可能性はあると思われた。

LCH の診断が放射線科医に提案され、再度スライドを調べたが、シート状の組織球が肉芽腫を形成しているというよりはむしろ腫瘍の外見を呈していることに気づいた(Fig.3C)。細胞は、細長くて溝のある鬚を有し、核細胞質比が高く、Langerhans 細胞の特徴を呈していた。好酸球はみられなかった。免疫組織染色で Langerhans 細胞に特異的なマーカーである CD1a 及び langerin を染めたところ結果は陽性であり(Fig.3D)、LCH の診断を確定した。好酸球が不在であることは、典型的ではないが起こりうることである。広範囲の壊死と好中球の集簇は LCH では非典型的であり、当初間違った診断に向かわせた。

この患者の疾患は骨と、おそらく肺を巻き込んだ LCH であり、複数臓器疾患であることを示唆している。約 5~15% の症例で肺 LCH は肺外病変を認めており、その中で最も多いのは、この患者同様に骨病変である (Table 2)。この場合、肺病変と骨病変との関連は不明である。肺 LCH は通常、喫煙の因子によって引き起こされた反応性のプロセスであると考えられており、ヒトアンドロゲンレセプターなどの遺伝子座での遺伝多型分析では多くの症例でポリクローナルな変化であることが示されている。一方で、骨やその他の肺外病変での LCH では、通常 Langerhans 細胞の腫瘍であると考えられており、ほとんどの症例でモノクローナルな変化である

ことが示されている。しかし、モノクローナルな変化は肺 LCH のポリクローナルな病変から生じることもあるかもしれない。よって、この患者で肺の反応性病変の一つが肺の微小環境を抜け出しても独立して増殖できるクローンを作り、骨病変が生じた可能性もある。あるいは、この患者の原発巣は骨で、腫瘍性 Langerhans 細胞が喫煙によってサイトカイン環境となった肺に移動して増殖したのかもしれない。また、両病変ともに血中を循環している共通の前駆細胞 (まだ確定した概念ではないが、そのようなものが提案されている) から生じた可能性もある。

Table 2. Clinical Categories of Langerhans'-Cell Histiocytosis.*

Category	Common sites
Unisystem	
Unifocal (single site)	Bone Skin Lymph node
Multifocal (multiple sites within one organ system)	Bone Skin Lung
Multisystem	Skin, bone, liver, spleen, bone marrow (i.e., Letterer-Siwe disease, rare in adults) Lung with extrapulmonary involvement, usually bone or skin (more common in adults than in children)

* Data are from Favara et al.,¹⁶ Ladisch and Gardner,²⁷ and Vassallo et al.²⁸

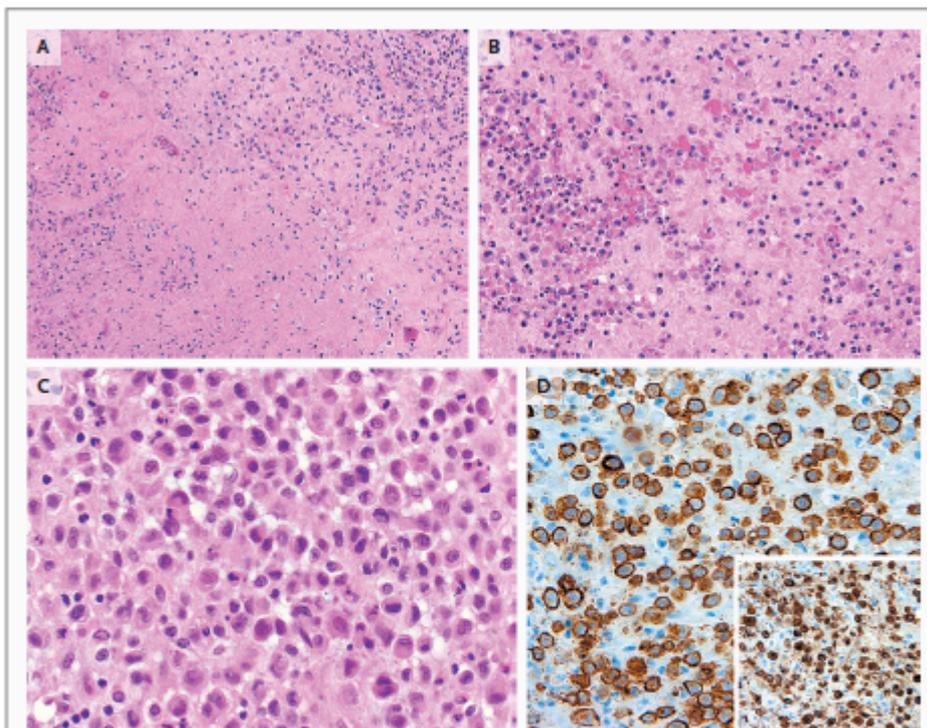


Figure 3. Photomicrographs of the Scapular-Biopsy Specimen.

There is extensive necrosis (Panel A, hematoxylin and eosin) and prominent acute inflammation. At higher magnification, neutrophils and histiocytes are seen in a background of necrosis (Panel B, hematoxylin and eosin). Sheets of cells are seen (Panel C, hematoxylin and eosin), with elongated, grooved nuclei and a higher nuclear-to-cytoplasmic ratio than is typical of macrophages, features suggestive of Langerhans' cells. Immunohistochemical stains for CD1a (Panel D) and langerin (inset) are positive, confirming the diagnosis of Langerhans'-cell histiocytosis.

【治療】

まず禁煙が重要である。それによって疾患が安定化し、さらには回復に向かうこともある。進行性の疾患である場合、肺機能をモニターすることが大切であり、その後に corticosteroid を試してみるのが良いであろう。但し、その有効性を示したランダム化試験は存在しない。骨病変は corticosteroid の局所注射で治療出来るかもしれないし、外科的切除も治療の選択肢の一つでありうる。本症例では外科的切除を選択した。

LCH の診断確定後、患者に喫煙と肺 LCH とに強い関連があることをカウンセリングしたところ、患者は禁煙に従い、薬物療法なしで自分自身で禁煙を達成した。退院 3 ヶ月後のフォロー受診では、労作時呼吸困難と疲労感の軽減を訴え、肺機能検査では DLco の正常化が確認された。禁煙 3 ヶ月後のフォローの CT では、肺の小結節・嚢胞が完全に消失していた。左肩の X 線では仮骨形成がみられ、溶骨性病変と骨折の治癒が認められた。禁煙 9 ヶ月後の大腿骨 X 線では骨幹部中央での軽度の骨皮質肥厚が認められ、溶骨性病変の治癒の所見であった。大腿骨の CT を再度行うことはしなかった。

【解剖学的診断】

肺、骨に病変を持つ Langerhans 細胞組織球症