

彌漫性肺部囊腫病變

林莞欣¹ 王鶴健²

¹ 國立台灣大學醫學院附設醫院新竹分院 內科部胸腔內科

² 國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部胸腔內科

摘要

彌漫性肺部囊腫為影響每個肺葉的多發性囊腫病變，是種罕見的病徵。會有此表現的疾病通常較為慢性，在不同性別、年齡的族群中好發的病因亦不同。由於肺部高解析度電腦斷層影像檢查 (high-resolution computed tomography, HRCT) 的普及，對於彌漫性肺部囊腫病變的了解亦逐漸增加。除了能有效偵測到囊腫外，影像上囊腫的形狀、大小、分布的狀況，是否有其他肺部病變，都是能幫助鑑別診斷的重要線索。臨床上較常遇到的彌漫性肺部囊腫疾病包含淋巴管平滑肌增生症 (lymphangiomyomatosis)、肺部蘭格罕細胞組織球增生症 (pulmonary Langerhans cell histiocytosis)、Birt-Hogg-Dubé syndrome 及淋巴細胞間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia)，在流行病學、臨床表現與影像學上各具特色。遵循一定的診斷流程，大部分的病人都能獲得正確的診斷，而不需要接受切片檢查。由於彌漫性肺部囊腫病變非常罕見，未來仍需要進一步去研究各個疾病的機轉、治療及預後。

關鍵詞：彌漫性肺部囊腫病變 (Diffuse cystic lung disease)
淋巴管平滑肌增生症 (Lymphangiomyomatosis)
蘭格罕細胞組織球增生症 (Langerhans cell histiocytosis)
Birt-Hogg-Dubé syndrome
淋巴細胞間質性肺炎 (Lymphocytic interstitial pneumonia)

引言

肺部囊腫 (pulmonary cyst)，病理定義上是由上皮細胞或結締組織所包圍出來的一個空腔，在影像上會呈現圓形或橢圓形，並與周圍正常的肺部組織有明顯界線¹。肺部囊腫為常見的病變，可以單獨出現，或伴隨其他肺部疾病發生。隨著年紀漸長，肺部產生囊腫的機率也會上升²。囊腫可分為單一或多發性，病因分歧，但臨床表現通常沒有特異性，如呼吸喘

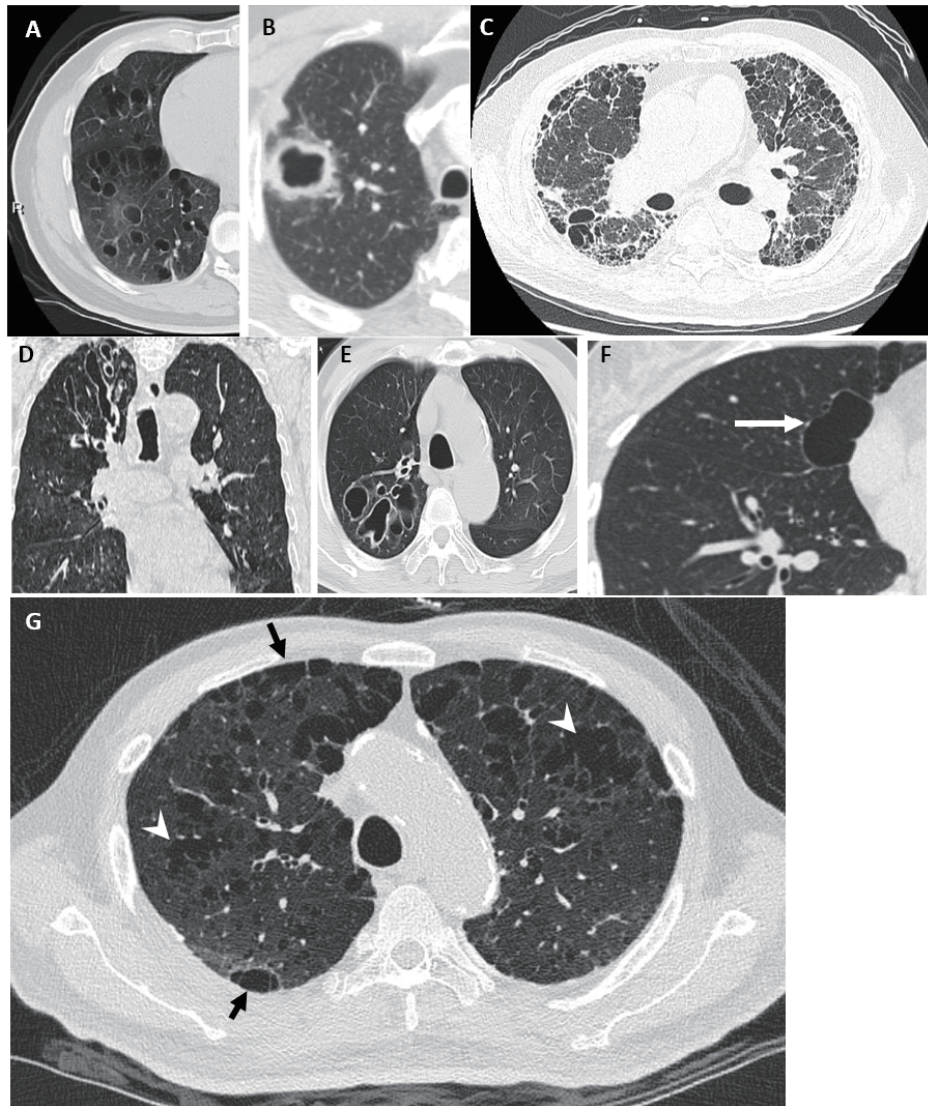
或咳嗽，也有人完全沒有症狀。若囊腫破裂併發氣胸，病人會出現急性胸痛、胸悶和喘等症狀，而氣胸是最常造成病人來求醫並且進一步發現肺部囊腫的原因³。

肺部囊腫需要與空洞 (cavity)、囊泡 (bullae/bleb)、肺氣腫 (emphysema)、囊狀支氣管擴張 (cystic bronchiectasis) 及蜂窩狀纖維化 (honeycombing) 做區別 (圖一)。空洞同樣是在肺實質中出現空腔，內部充填著空氣，也有可能是液體；但和囊腫不同的是，空洞的壁比較厚 (大

於 2mm)。肺氣腫在電腦斷層上看起來也是中空的圓形，但它沒有外壁，且仔細觀察能看到圓形的中心或圓周上有小支氣管與血管的構造。肺氣腫大多和抽菸相關，分布以肺葉的上部為主 (upper zone predominant)，也常合併囊泡的產生。囊泡是貼著肋膜的空腔，直徑大於 1cm，通常是多個小囊腫或肺氣腫融合而成，影像上一樣是圓形到橢圓的空間，一般沒有明顯的外壁，只有靠近肋膜的一側可以看到一層薄膜，即是臟層肋膜。囊狀支氣管擴張有時因影像切

面不同，而使原本管狀的結構看起來像一個圓圈，但比對電腦斷層的其他截面影像就能區分囊腫和支氣管擴張。蜂窩狀纖維化則是肺實質纖維化後原本的結構被破壞、撐開，所形成的沿著肋膜分布的多層網狀結構，因形似蜂窩而得名，且它的隔間通常較厚 (1-3mm)，與囊腫的薄壁不同^{4,5}。各個肺部空洞變化的比較整理於表一⁶。

瀰漫性肺部囊腫指在每個肺葉都有多發性的囊腫病變，是種罕見的病徵。會有此表



圖一：各種肺部空洞病變的高解析度電腦斷層影像。(A) 肺部囊腫 (Cyst) 與周圍肺實質界線清楚，有薄壁的空腔；(B) 空洞 (Cavity) 外壁較厚 (>2mm) 且較不規則；(C) 蜂窩狀纖維化 (Honeycombing) 肋膜下網狀結構，隔間厚度 1-3mm；(D) (E) 囊狀支氣管擴張 (Cystic bronchiectasis) 橫切面下擴張的支氣管可能呈現圓形薄壁的空腔，但冠狀切面下可清楚看到整條支氣管；(F) 囊泡 (Bulla) 肋膜下、薄壁，通常是多個囊腫或肺氣腫融合在一起而形成，大於 1cm；(G) 肺氣腫 (Emphysema) 上肺葉為主，分成肺小葉中央 (centrilobular) (白色箭頭)、和間隔旁 (para-septal) (黑色箭號) 兩種。

現的疾病通常較為慢性，在不同性別、年齡的族群中好發的病因亦不同。由於肺部高解析度電腦斷層影像檢查 (high-resolution computed tomography, HRCT) 的普及，對於瀰漫性肺部囊腫病變的了解亦逐漸增加。除了能有效偵測到囊腫外，影像上囊腫的形狀、大小、分布的狀況，是否有其他肺部病變 (如結節、支氣管擴張、肺氣腫、毛玻璃狀變化、實質化等)，都是能幫助鑑別診斷的重要線索。根據影像學的特性，配合臨床症狀、詳細的病史詢問及身體檢查，絕大部分的病人都能獲得正確的診斷，而不需要接受切片檢查^{4,5}。

本篇回顧會介紹幾種較常見的瀰漫性肺部囊腫疾病：lymphangiomyomatosis (LAM)、pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH)、folliculin gene-associated syndrome (FLCN-S) or Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHD)、lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)，著重於流行病學、臨床表現、診斷、治療與預後。另也會提及其他會造成瀰漫性肺部囊腫病變的疾病，比較疾病間在臨床與影像學上的差異。

Lymphangiomyomatosis (LAM) 淋巴管平滑肌增生症

淋巴管平滑肌增生症 (LAM) 為罕見的漸進性肺部囊腫疾病，好發於生育年齡的女性，可分為偶發性 (sporadic LAM, S-LAM)、及結節性硬化症相關 (tuberous sclerosis complex-associated LAM, TSC-LAM) 兩種，而後者的發生率為偶

發性的五到十倍⁷。結節性硬化症為體染色體顯性遺傳疾病，因 tuberous sclerosis complex gene (TSC1 or TSC2) 突變，造成各種器官的錯構瘤 (hamartoma)、腦部鈣化、癲癇及認知障礙。百分之三十的女性^{8,9}及 10-15% 的男性 TSC 患者¹⁰可能同時合併 LAM；而 S-LAM 幾乎只發生於女性^{11,12}。

TSC1 和 TSC2 分別能轉譯出 hamartin 及 tuberin 兩種蛋白；這兩種蛋白會形成 heterodimer 來調控細胞週期和生長，而突變造成蛋白的功能異常，增加 mechanistic target of rapamycin (mTOR) 的活性，進而導致不正常的平滑肌細胞 (LAM 細胞) 增生¹³。LAM 細胞會表現血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factors, VEGF) VEGF-C 和 VEGF-D，造成淋巴管新生以促進 LAM 細胞的血行性轉移。LAM 細胞浸潤在肺部後會藉由 VEGF 引起過度的淋巴管新生、細支氣管狹窄，肺實質也會重塑而形成囊腫。TSC-LAM 是遺傳性疾病，所以患者的每個體細胞都含有 TSC1 或 TSC2 突變基因；而 S-LAM 則只在 LAM 細胞中才有 TSC2 突變基因^{4,13}。

LAM 早期並無明顯症狀，但隨著囊腫數量越來越多，體積也越來越大，病人可能會出現漸進性的胸悶、喘、咳嗽等非特異性的症狀。LAM 患者發生氣胸的風險相當高，約 40-50% 的病人在剛開始有症狀時就出現氣胸，而整體盛行率有 60-80%，氣胸復發率則有 75%⁴。另外由於淋巴管的阻塞，LAM 也常合併乳糜胸、腹水、淋巴結腫大等症狀。身體檢查無

表一：肺部中空病變的定義與影像特徵⁶

病變	描述	外壁	其他特點
囊腫 (cyst)	圓或橢圓形的中空區域，與周遭的肺部有明顯的分界	薄壁 (< 2mm)	中空的區域通常內含空氣，罕見內部是液體
空洞 (cavity)	圓或橢圓形的中空區域	厚壁 (> 2mm)	內部可以是空氣或是液體
囊泡 (bullae/ blebs)	圓或橢圓形的中空區域，通常大於 1 cm (< 1cm 為 bleb)	薄壁 (< 1 mm)	位於肋膜下 (subpleural) 或隔旁 (paraseptal)，通常會合併肺氣腫
肺氣腫 (emphysema)	低顯影至中空區域，分布有肺小葉中央 (centrilobular) 和間隔旁 (paraseptal) 兩種	沒有外壁	分布以各個肺葉的上部為主
蜂窩狀纖維化 (honeycombing)	密集堆疊的格子狀結構，每個格子直徑 3-10 mm，且外壁清晰可見	1-3 mm	分布在肋膜下區域，為纖維化間質性肺病的晚期表現

特異性，有時可能會聽到喘鳴聲 (wheezing)，囉音 (rales) 則可能是乳糜胸導致。肺功能檢查通常呈現阻塞性換氣障礙。X 光影像檢查並不敏感，因為 LAM 囊腫的外壁非常薄，影像上有可能看起來近乎正常，或是兩側肺部過度充氣 (hyperinflation)。隨著疾病進展，LAM 的 X 光會呈現瀰漫性的網狀結節樣變化 (reticulonodular pattern)。LAM 的囊腫在高解析度電腦斷層影像上大小一致，形狀是規則的圓或橢圓形，分布也相當均勻；而囊腫以外的肺實質則保留正常結構 (圖二)^{4,5}。影像上也須注意肺部以外的病變，如肋膜積水、心包膜積水或腹水、淋巴結腫大或是淋巴平滑肌瘤 (lymphangiomyoma)；而 TSC 的病人會合併錯構瘤，其中最常見的就是肝臟或腎臟的血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML)，電腦斷層影像上是夾雜脂肪和軟組織成分、且血管豐富的腫瘤⁴。

肺部切片病理檢查下，LAM 細胞會浸潤在淋巴管、微血管、細支氣管甚至肺間質中，伴隨周圍肺泡被囊腫取代。LAM 細胞有兩種型態，一為細長紡錘狀，另一種呈立方體狀；除了用型態學診斷外，也可以倚賴免疫染色確認 LAM 細胞的存在。LAM 細胞通常帶有 actin, vimentin, desmin 等平滑肌蛋白，另還有一種酵素 glycoprotein-100，能被單株抗體 HMB-45 (human melanoma black-45) 染色¹³。

由於影像檢查的發達，多數的病人只要電腦斷層上呈現典型的囊腫病變，合併其他臨床

表現，如結節性硬化、AML、或是乳糜胸，再搭配血液檢驗 VEGF-D 的濃度大於或等於 800 pg/mL，就可以下診斷為 LAM¹⁴；而不符合診斷條件者 (見表二)，才需考慮做侵入性檢查切片¹⁴。

LAM 會導致肺功能逐漸喪失，用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 平均每年下降 50 至 250ml 不等¹³。在確診十年後，逾五成的患者會有活動喘的現象，約兩成的人需要使用氧氣，而有 10% 患者已死亡^{15,16}。但疾病進展的速度卻因人而異，一般來說，更年

表二：LAM 診斷標準¹⁴

常見臨床表現
 生育年齡女性、漸進式呼吸喘、反覆氣胸、乳糜胸
 無抽菸、乾燥症或其他自體免疫疾病 (需考慮其他會造成肺部囊腫的疾病)

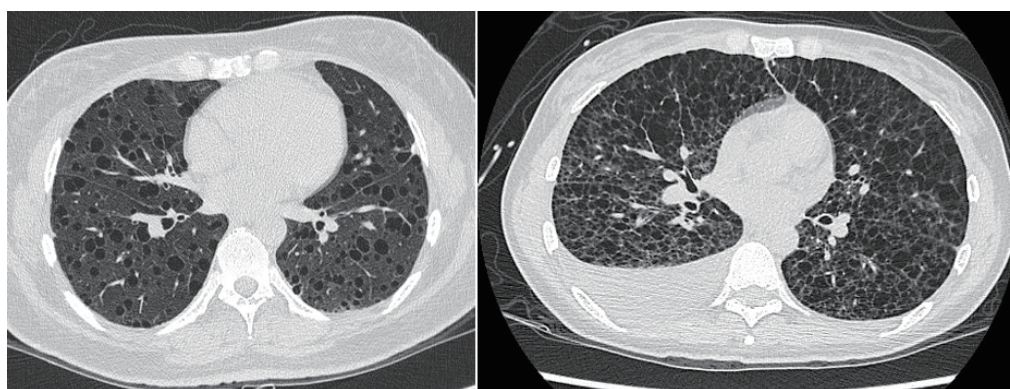
典型 HRCT 影像
 兩側、多發性、均勻分布、大小一致且外壁薄透的肺部囊腫，而囊腫以外的肺實質則保留正常結構

病人必須有常見臨床表現、典型 HRCT 影像，再加上一個以上的下述條件：

1. 結節性硬化症
2. 腎臟血管平滑肌脂肪瘤[†]
3. 血中 VEGF-D ≥ 800 pg/ml
4. 乳糜胸或腹水 (肋膜液 TG > 110 mg/dL；腹水 TG > 200 mg/dL)
5. 淋巴平滑肌瘤[†]
6. 肋膜液或淋巴結抽吸細胞學檢查確認有 LAM 細胞
7. 肺部或後腹、骨盆腔腫瘤病理切片確診 LAM

LAM: Lymphangiomyomatosis; HRCT: High-resolution computed tomography; VEGF-D: Vascular endothelial growth factor-D; TG: triglyceride。

[†] 血管平滑肌瘤和淋巴平滑肌瘤都在電腦斷層或核磁共振影像上有典型表現，可以直接以影像診斷。



圖二：Lymphangiomyomatosis 淋巴管平滑肌增生症的肺部囊腫，左圖為疾病較早期，囊腫隨機分布、大小均勻，而囊腫以外的肺部維持正常結構；右圖則屬疾病晚期，肺部被無數囊腫佔據，幾乎沒有正常的肺實質，右側合併肋膜積水。

期之前、偶發性 LAM 還有血中 VEGF-D 濃度升高的患者，肺功能惡化得較快；而目前已有藥物能延緩肺功能的下降¹³。雙盲隨機分組臨床試驗 MILES (the Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus) 的實驗結果顯示，在 89 位 FEV₁ ≤ 70% 預測值的 LAM 患者中，使用 sirolimus 的病人，一年後肺功能維持穩定；相對地，安慰劑組病人的 FEV₁ 下降了約 10%。除此之外，使用 sirolimus 的病人維持了較好的生活品質和功能，而藥物的副作用大多可以忍受¹⁷。但停藥後，肺功能還是會持續下降，而長期使用 sirolimus 是否安全還需要進一步的臨床試驗來驗證。如對 sirolimus 反應不佳，二線用藥可考慮另一個 mTOR inhibitor – everolimus¹⁸。

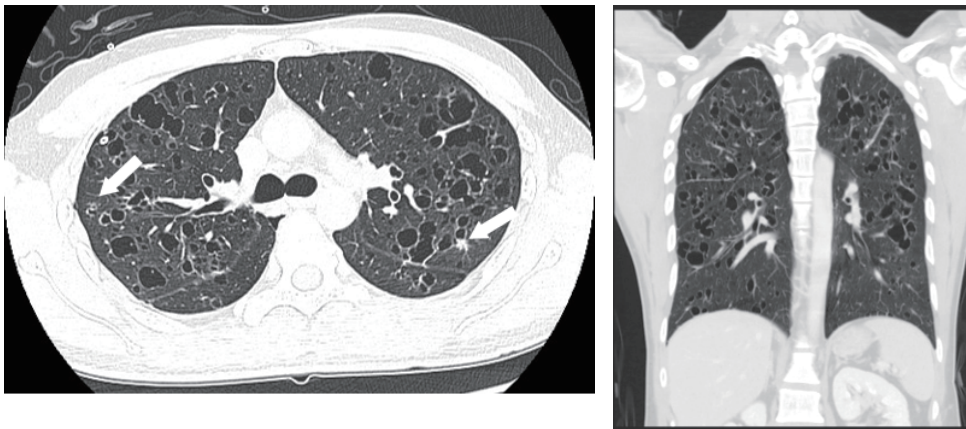
LAM 的相關併發症也需要注意與處理，例如氣胸，可以考慮肋膜沾黏術以避免復發。由於大部分的 LAM 屬於 TSC-LAM，如 HRCT 已高度懷疑 LAM 的診斷，應該一併做腹部影像檢查是否有血管平滑肌脂肪瘤。如果腫瘤過大 (> 4cm) 會有破裂出血的風險，可事先接受血管栓塞來預防。其他非藥物治療包括肺復健、使用氧氣等，都能增進身體機能和生活品質^{4,13}。

當 LAM 進展到晚期時，如同其他末期肺部疾病，都需要考量肺臟移植的可行性。由於 LAM 病人族群相對年輕，體力較佳，接受肺移植的預後會稍微優於其他阻塞性肺病，五年存活率約 65%¹⁹，而且移植前做過肋膜沾黏並不影響長期的存活率²⁰。

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) 肺部蘭格罕細胞組織球增生症

肺部蘭格罕細胞組織球增生症 (PLCH) 為另一罕見肺部囊腫疾病，患者幾乎清一色為吸菸族群，男女比率相等，平均發病年齡為 20-40 歲⁴。蘭格罕細胞為特化的上皮樹突細胞，具調節呼吸道黏膜免疫的功能；而吸菸可能會刺激蘭格罕細胞聚集在肺部並吸引更多發炎細胞浸潤，形成結節，最後導致肺實質重塑形成囊腫¹³。PLCH 的臨床表現多變，有四分之一的患者沒有症狀；最常見的呼吸道症狀則為咳嗽、喘、胸悶或胸痛，另外可能合併體重減輕、發燒和疲倦等全身症狀。百分之十五到二十的患者會併發氣胸，好發於年輕男性，且容易復發²¹。與兒童 LCH 不同，成人 PLCH 通常為單一器官疾病，但還是有影響肺外器官的病例，以骨骼、腦下垂體和皮膚為前三常見的肺外病灶⁴。

PLCH 胸部 X 光影像上呈現網狀結節樣變化，有時能辨認出囊腫且多分布在上肺區。HRCT 影像上，早期為結節病變，大小約 1-10mm，有些中央會開洞；之後會出現囊腫，特色是外壁會稍微比其他肺部囊腫疾病都來得厚，且鄰近囊腫會漸漸融合，變成分葉、幸運草或分岔等奇怪的形狀 (圖三)。因為與吸菸相關，結節和囊腫較常分布在通氣量大的上肺區，而兩側肋骨橫膈膜交角 (costophrenic angles) 不受影響



圖三：Pulmonary Langerhans cell histiocytosis 肺部蘭格罕細胞組織球增生症的肺部囊腫外壁較厚，形狀不規則，分布以上中肺葉為主，肋骨橫膈角不受影響 (costophrenic angle sparing)，可以合併小結節 (nodules) (白色箭號)。

則較少受影響²²。肺功能檢查在早期多呈現侷限性換氣障礙，但後期則會變成阻塞性換氣障礙，合併一氧化碳瀰漫量 (diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, D_{LCO}) 減少。隨著疾病進展，PLCH 常併發肺高壓，臨床上會有活動喘、低血氧濃度的表現，如要確診需做心導管檢查，量測肺動脈壓力。

由於 PLCH 的 HRCT 影像相當有特色，若同時有上肺區為主的結節、形狀不規則或怪異的囊腫，病人又是年輕吸菸患者，就能診斷為 PLCH。但不見得每個病人都是典型的表現，這時需考慮經支氣管鏡肺部切片或手術切片做病理診斷。病理診斷的標準是找到蘭格罕細胞聚集而成的肉芽腫，而蘭格罕細胞在型態學上細胞膜較不明顯，且細胞核中有溝槽，另外免疫染色呈 CD1a 和 S100 陽性¹³。

PLCH 究竟是因香菸的刺激而引發的發炎疾病，還是一種血液腫瘤，目前沒有定論。由於大部分 PLCH 患者戒菸後，症狀及影像學檢查都能獲得緩解，所以早期學者比較傾向 PLCH 是反應性發炎疾病；另一個證據是病理切片下，病灶裡的蘭格罕細胞並不處於快速分裂的狀態。相對的，認為 PLCH 是種血液腫瘤的理論來自於部分 PLCH 患者在戒菸後病情還是持續惡化，而給予化學治療能達到控制疾病的效果。基因醫學的應用也提供一些線索，約有三到五成的 PLCH 細胞帶有 BRAF^{V600E} 突變，而 BRAF 是公認與許多癌症高度相關的基因，如黑色素瘤和多毛細胞白血病 (hairy cell leukemia)，屬於 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway 的一環，調控細胞的增生和存活。PLCH 也可能有其他 MAPK pathway 中的基因突變，如 N-RAS、MAP2K1 等²²。實際上，每個 PLCH 的病程之間差異很大——有人持續抽菸但病灶完全回復，有人戒菸後維持穩定，也有人疾病不斷進展，即使接受化學治療也無效，所以很難以單一病因而解釋全貌。

對於成人 PLCH 的治療建議莫衷一是，主要原因是大部分病人戒菸後就能控制疾病，只有少之又少的患者需要用藥物治療；也因沒有醫學實證的根據，只有症狀持續或惡化的病人

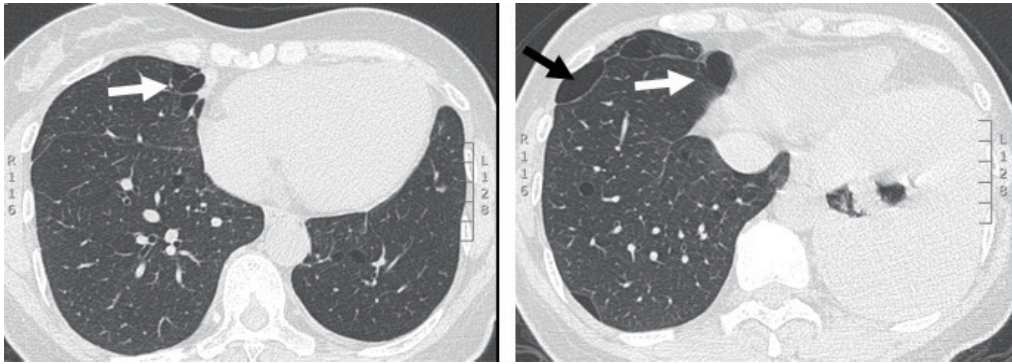
才考慮用藥治療，藥物選擇多參考兒童 LCH，包含 cladribine, cytarabine, vinblastine 等化療藥。另外，隨著 BRAF^{V600E} 的發現，以 BRAF tyrosine kinase inhibitor 來治療 PLCH 是值得關注的議題，也已經有臨床試驗正在進行中^{21,22}。基本上，每位 PLCH 患者都強烈建議戒菸，並至少每半年追蹤肺部影像及肺功能；若症狀嚴重者，要評估是否合併肺高壓，適當給予藥物治療。針對氣胸，由於復發率高，可考慮早點做肋膜沾黏。整體來說，PLCH 的預後還不錯，中位存活時間為 12.5 年²³。

Folliculin gene-associated syndrome (FLCN-S) or Birt–Hogg–Dubé syndrome (BHD)

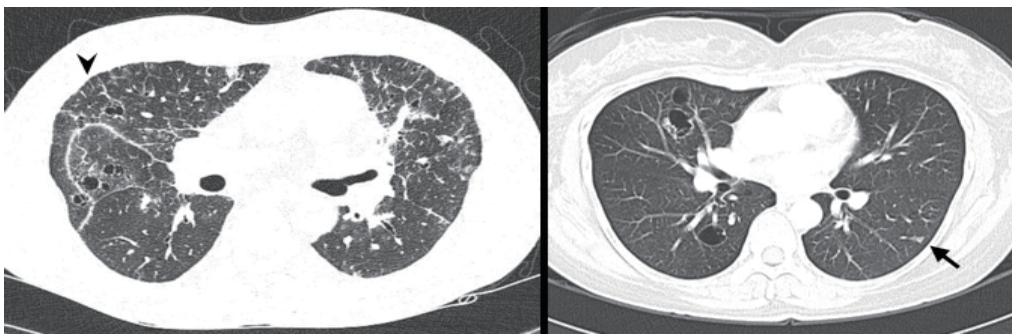
Folliculin gene associated syndrome 為體染色體顯性遺傳疾病，於 1977 年首次由 Birt、Hogg 及 Dubé 提出，特徵是家族性的纖維毛囊瘤 (fibrofolliculoma)、腎臟腫瘤、和肺部囊腫，患者平均年齡 30-50 歲，男女比例均等。Folliculin 為一腫瘤抑制蛋白，由 FLCN 基因調控，而目前已知的 FLCN-S 已有超過 100 種基因型，臨床表現也各異；有些會影響多個器官，有些則只有肺部囊腫^{4,24}。由於肺部囊腫使氣胸的機率增加，患者常常會因為本身發生氣胸，或是多個家人都曾有的氣胸病史而被診斷出 BHD。

HRCT 影像上，BHD 的囊腫形狀變化很大，從數釐米到好幾公分都有，數量也可能從十幾到上百個不等；間隔旁 (paraseptal)、薄壁的外觀常會跟肺氣腫或囊泡混淆，但肺氣腫多分布在上肺葉，而 BHD 的囊腫分布以下肺葉為主 (圖四)²⁵。單純以 HRCT 影像診斷 BHD 並不可靠，有些 BHD 患者雖然發生氣胸，但電腦斷層完全沒有發現任何囊腫。基本上，若年輕、無任何其他風險因子的自發性氣胸患者，尤其是有家族性氣胸病史，需考慮 BHD 這個鑑別診斷，這時可會診皮膚科專家仔細檢查是否有皮膚病灶、腹部影像檢查有無腎腫瘤，也可靠基因檢測來診斷^{4,25}。

由於病例很罕見，至今仍不清楚 BHD 肺部囊腫進展的速度，但基本上病人不會因肺部



圖四：Burt-Hogg-Dubé syndrome：下肺葉為主，靠近縱膈腔或橫膈、薄壁的囊腫。



圖五：Lymphocytic interstitial pneumonia 淋巴細胞間質性肺炎，除了靠近支氣管血管束的囊腫外，還可以看到肺小葉間隔增厚 (interlobular septal thickening) (左圖黑色箭頭)、微小肋膜下結節 (small subpleural nodules) (左圖)、邊界不清楚的肺小葉中央結節 (右圖黑色箭頭) 等變化。

囊腫而呼吸衰竭，但氣胸復發率高，建議肋膜沾黏術來預防。另外，四分之一的病人會發生腎臟腫瘤，其中包含惡性的腎細胞癌 (renal cell carcinoma)，且發病年齡偏早 (約 50 歲)，建議確診 BHD 後病患若超過 20 歲，應每三年接受一次腹部核磁共振檢查來篩檢²⁵。

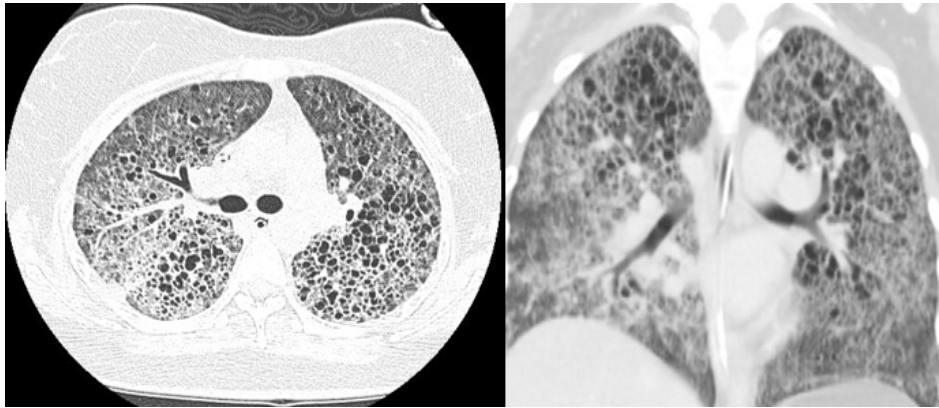
Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) 淋巴細胞間質性肺炎

淋巴細胞間質性肺炎，為淋巴細胞增生浸潤在肺實質中所產生之病變，常由全身性疾病引起，如乾燥症、類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡等自體免疫疾病，或是 common variable immunodeficiency (CVID), human immunodeficiency virus infection 等免疫缺乏疾病；若無清楚原因則可視為原發性 (idiopathic)^{4,25}。LIP 好發於 40-50 歲中年女性，臨床表徵包含呼吸喘、咳嗽、發燒及體重減輕等非特異性症狀。在

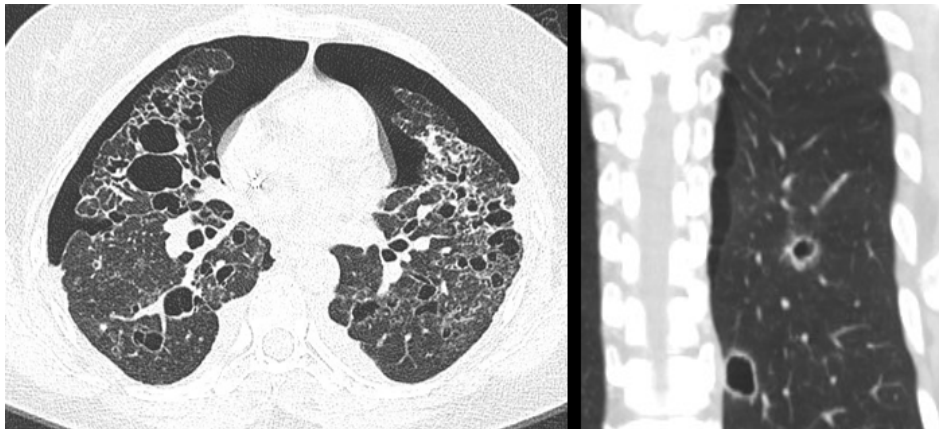
HRCT 影像上，LIP 急性期可以有瀰漫性的毛玻璃樣變化 (ground glass opacification, GGO)，其他還可看到肺實質化 (consolidation)、邊界不清楚的肺小葉中央結節 (poorly defined centrilobular nodules)、微小肋膜下結節 (small subpleural nodules)、肺小葉間隔增厚 (interlobular septal thickening) 以及囊腫⁴。

LIP 的囊腫一般是薄壁的，數量不多但每個肺葉都有，分布則多在肋膜下或支氣管血管束旁 (圖五)；囊腫偏大，但平均小於 3cm。約八成的 LIP 會有囊腫，甚至部分 LIP 只以囊腫來表現^{26,27}。

LIP 的病理特色是肺實質內明顯的淋巴組織增生，破壞了肺泡的結構；聚集在一起的淋巴細胞含有淋巴球以及漿細胞，有時還會形成生發中心 (germinal center)。當淋巴細胞浸潤在小支氣管、血管及肺小葉間隔時，則稱作 follicular bronchiolitis (FB)，LIP 和 FB 常合併出



圖六：Pneumocystis pneumonia 肺囊蟲肺炎，AIDS 病人感染 Pneumocystis jiroveci，肺部會有瀰漫性毛玻璃樣變化 (ground glass opacity)、兩側肺葉也常會產生囊腫，多分布在上肺葉。



圖七：肺癌或轉移性癌症也可能在肺部形成囊腫病變，左圖為肺癌病人合併兩側肺葉轉移；右圖則為頭頸癌合併肺部轉移。

現。LIP 偶爾會有非壞死性肉芽腫的變化，與 COVID 有關，但應先排除其他感染^{25,28}。

即使與自體免疫疾病高度相關，LIP 卻相當罕見，如果沒有典型的囊腫表現，很容易被誤認為其他間質性肺病。病理診斷自然是最準確的，但病人如有免疫相關疾病，肺部又有多發性囊腫變化，排除感染後基本上可以確定為 LIP^{4,25}。治療上，主要是針對本身自體免疫疾病或 HIV 感染；若是原發性，也可以考慮類固醇；一般來說，治療後症狀或肺部影像變化都能改善。而 LIP 的長期預後，也和本身疾病嚴重程度有關，平均存活期 5 年到 11.5 年不等²⁵。

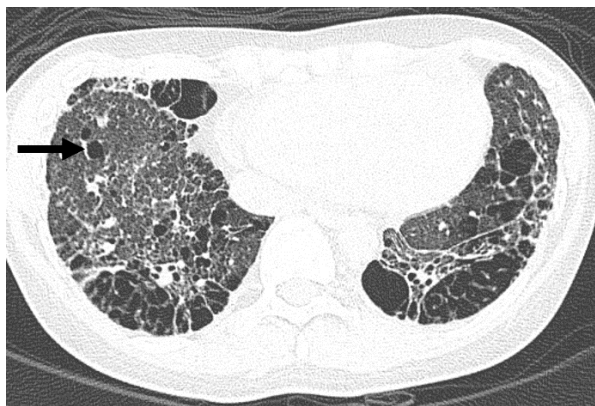
其他肺部囊腫疾病

除了上述四種疾病，有許多急性與慢性疾病也會產生肺部囊腫病變，如感染（圖六）、惡性腫瘤（圖七）及間質性肺病（圖八）等（見表三）；臨床上的表現也五花八門，但根據疾病的進程、病史詢問、身體檢查等資訊，大部分都能查出病因。

瀰漫性肺部囊腫病變診斷流程

如同其他疾病，詳實的病史詢問及身體檢查是診斷流程中不可或缺的一環；病人的年齡、性別、暴露史、疾病史及症狀產生的速度，會導向不同的鑑別診斷。而高解析度電

腦斷層影像則讓我們可以進一步根據囊腫的特性，以及是否有伴隨病變來把肺部囊腫病變區分為幾大類（見圖九）；不過也要謹記，有些疾病的影像表現較多變，符合多個分類條件，所



圖八：慢性過敏性肺炎 (Chronic hypersensitivity pneumonitis) 也可能有囊腫病變 (黑色箭號)。

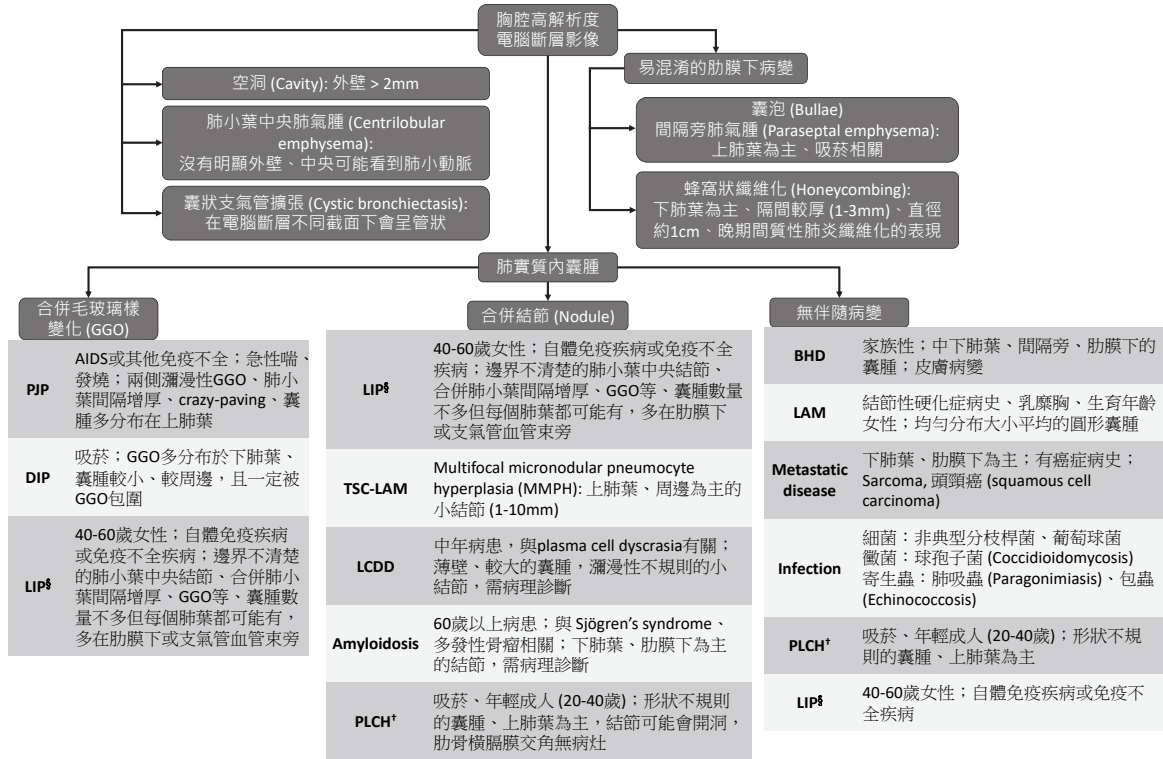
以這些分類只是幫助我們縮小診斷範圍，最後還是需要如其他臨床表現或病理切片來確診。表四整理了LAM、LCH、BHD及LIP四個瀰漫性肺部囊腫病變的流行病學、臨床表現及HRCT影像特性以供比較。

結語

瀰漫性肺部囊腫病變是一群差異性很大、生理機轉也各不相同的疾病，但特性皆是影像上呈現多發性的肺部囊腫，臨床上可能也有類似的症狀如喘、胸痛等。在高解析度電腦斷層影像得以應用在肺部囊腫病變後，我們對於此類疾病有更多的認識，也幫助一些病人不須接受肺部切片即可獲得診斷。由於瀰漫性肺部囊腫病變非常罕見，未來仍需要進一步去研究各個疾病的機轉、治療及預後。

表三：瀰漫性肺部囊腫病變分類¹³

1. Neoplastic 腫瘤性	Lymphangiomyomatosis Pulmonary Langerhans cell histiocytosis, Erdheim Chester disease (non-Langerhans cell histiocytosis) Other primary and metastatic neoplasms (sarcomas, adenocarcinomas, pleuropulmonary blastoma, etc.)
2. Genetic/developmental/ congenital 遺傳性	Birt-Hogg-Dubé syndrome, Proteus syndrome, neurofibromatosis, Ehlers-Danlos syndrome, congenital pulmonary airway malformation
3. Associated with lymphoproliferative disorders 與淋巴增生疾病相關	Lymphocytic interstitial pneumonia/ follicular bronchiolitis Amyloidosis Light-chain deposition disease
4. Infectious 感染性	Pneumocystis jiroveci pneumonia Staphylococcal pneumonia Recurrent respiratory papillomatosis Paragonimiasis
5. Associated with interstitial lung diseases 與間質性肺病相關	Hypersensitivity pneumonitis Sarcoidosis
6. Smoking related 抽菸相關	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis Desquamative interstitial pneumonia Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease
7. Other/ miscellaneous 其他	Post-traumatic pseudocysts Fire-eater's lung Hyper-IgE syndrome
8. DCLD mimics 易混淆的疾病	Emphysema α 1-antitrypsin deficiency Bronchiectasis Honeycombing in late-stage interstitial lung diseases



AIDS: acquired immune deficiency syndrome 後天免疫缺乏症、BHD: Burt-Hogg-Dubé syndrome、DIP: desquamative interstitial pneumonia 脫落性間質性肺炎、GGO: ground glass opacification 毛玻璃樣變化、LAM: lymphangiomyomatosis 淋巴管平滑肌增生症、LCDD: light-chain deposition disease 輕鏈沉積病變、LIP: lymphocytic interstitial pneumonia 淋巴細胞間質性肺炎、PJP: pneumocystis jiroveci pneumonia 肺囊蟲肺炎、PLCH: pulmonary Langerhans cell histiocytosis 肺部朗格罕細胞組織球增生症、TSC-LAM: tuberous sclerosis complex-associated LAM 結節性硬化症-LAM。
 § LIP 影像表現多變，絕大多數會有兩種以上的影像變化；約八成有囊腫。
 † PLCH 在不同時期表現也會有很大變化：最早期可能只有結節，而晚期結節變得不明顯，就只會看到囊腫。

圖九：彌漫性肺部囊腫病變診斷流程圖。

表四：四種彌漫性肺部囊腫病變的比較²⁵

	LAM	PLCH	LIP	BHD
流行病學	生育年齡女性	年輕成人	中年女性	30-50 歲成人
臨床病史	氣胸、乳糜胸、皮膚結節、癩癩、血管平滑肌脂肪瘤	氣胸、抽菸史	自體免疫疾病 (乾燥症最常見)、HIV	氣胸、毛囊瘤、腎臟腫瘤
家族史	結節性硬化症	無相關	無相關	氣胸、毛囊瘤、腎臟腫瘤
基因	TSC	BRAF	無	FLCN
抽血檢查	VEGF-D	無	免疫球蛋白異常	無
影像特徵				
分布	隨機	上中肺葉為主 不影響肋骨橫膈交角的肺部	隨機、靠近支氣管血管束	下肺葉、間隔旁、靠近支氣管血管束
形狀	圓、大小均勻	不規則、壁較厚	薄壁、大小不一	豆狀 (lentiform)
伴隨變化	肋膜積水	小結節	肺小葉中央結節、毛玻璃樣變化、肺小葉間隔增厚	無
其他鑑別診斷	其他轉移性腫瘤	Erdheim Chester disease	LCDD, Amyloidosis	Ehlers-Danlos syndrome

LAM: Lymphangiomyomatosis; PLCH: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis; LIP: Lymphocytic interstitial pneumonia; BHD: Burt-Hogg-Dubé syndrome; HIV: human immunodeficiency virus; VEGF-D: Vascular endothelial growth factor-D; LCDD: Light-chain deposition disease.

參考文獻

1. Ryu JH, Swensen SJ. Cystic and cavitory lung diseases: focal and diffuse. *Mayo Clin Proc* 2003;78:744-52.
2. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, et al. Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old. *Radiology* 2009;251:566-73.
3. Trotman-Dickenson B. Cystic lung disease: achieving a radiologic diagnosis. *Eur J Radiol* 2014;83:39-46.
4. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A, Jr., Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:552-64.
5. Raof S, Bondalapati P, Vydyula R, et al. Cystic Lung Diseases: Algorithmic Approach. *Chest* 2016;150:945-65.
6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
7. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008;133:507-16.
8. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4.
9. Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669-71.
10. Adriaansen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011;66:625-8.
11. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6085-90.
12. Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, Sullivan EJ, Ryu JH, Henske EP. The spectrum of mutations in TSC1 and TSC2 in women with tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:253-8.
13. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1354-66.
14. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1337-48.
15. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55:1052-7.
16. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004;59:800-3.
17. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-606.
18. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015;46:783-94.
19. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1247-53.
20. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:1275-80.
21. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev* 2017;26.
22. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2017;72:937-45.
23. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004;125:1028-32.
24. Yang CY, Wang HC, Chen JS, Yu CJ. Isolated familial pneumothorax in a Taiwanese family with Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Postgrad Med* 2013;59:321-3.
25. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:17-29.
26. Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T, Oizumi K, Fujimoto K, Hayabuchi N. Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:745-8.
27. Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999;212:567-72.
28. Guinee DG, Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2010;134:691-701.

Diffuse Cystic Lung Disease

Wan-Hsin Lin¹, and Hao-Chien Wang²

*¹Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine,
National Taiwan University Hospital, Hsinchu Branch, Hsinchu, Taiwan;*

*²Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine,
National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan*

Diffuse cystic lung disease represents a diverse group of uncommon disorders, which are characterized by cystic change in every lobe of the lung. They're usually chronic onset, and each disease has its distinct epidemiology and manifestation. Knowledge of diffuse cystic lung disease has increased in the past decade with the widespread use of high-resolution computed tomography (HRCT) imaging. The size, shape and distribution of the cysts as well as other associated findings offer useful information on diagnosis. The main diseases that are discussed in this review are lymphangioleiomyomatosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphocytic interstitial pneumonia. By using the images of the HRCT and incorporating the patient's clinical history, physical examination and laboratory findings, it likely makes a confident and accurate diagnosis without the need for surgical lung biopsy. Due to the rarity of cystic lung diseases, more research needs to be done to have better understanding of their pathophysiology and prognosis. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 18-29)