コルチコステロイドの局所注射が奏効した 下顎骨ランゲルハンス細胞組織球症の1例

中谷 倫子・成川 玄・中村裕一郎
北村直也・山田朋弘・山本哲也

A case of Langerhans cell histiocytosis of the mandible treated by intralesional injection of corticosteroids

NAKAYA Michiko · NARIKAWA Gen · NAKAMURA Yuichiro
KITAMURA Naoya · YAMADA Tomohiro · YAMAMOTO Tetsuya

Abstract: We report a case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) of the mandible that was treated by intralesional injection of corticosteroids. A 57-year-old man was referred to our clinic because of gingival swelling and tenderness around the left molar region of the mandible. Computed tomography revealed a relatively well-defined bone defect and a pathologic fracture in the left body of the mandible. An excisional biopsy was performed, and the lesion was histopathologically diagnosed as LCH. Since the patient refused surgical excision, intralesional injection of corticosteroids was performed. The lesion and the pathologic fracture became undetectable 5 months after the administration of 40mg dexamethasone. There was no recurrence after a follow-up period of 1 year 5 months. Intralesional injection of corticosteroid may be one beneficial option for the treatment of LCH of the mandible.

Key words: Langerhans cell histiocytosis (ランゲルハンス細胞組織球症), corticosteroid (副腎皮質ホルモン), intralesional injection (局所注射), mandible (下顎)

緒 言

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) は、骨髓由来の抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が皮膚、骨、リンパ節、肺、肝臓、脾臓、中枢神経系などの臓器において増殖するまれな疾患である¹⁾。口腔外科領域においては顎骨、特に下顎骨に多く発生し、多くの場合外科的治療が施行される²⁾。今回われわれは、コルチコステロイドの局所注射が奏効した下顎骨 LCH の 1 例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患 者：57 歳、男性。

初 診：平成 20 年 8 月。

主 訴：下顎左側臼歯部歯肉の腫脹および圧痛。

既往歴：約 30 年前に筋ジストロフィーを発症し、定期

的な経過観察を受けている。また、25 年前に腎結石の摘出術を受けている。

現病歴：初診の約 1 年前、下顎左側第 1 大臼歯に疼痛が生じ、某歯科医院にて感染根管治療を受け、疼痛は消失した。3 か月前、再度疼痛が生じるとともに同歯牙の動揺が著明となったため抜歯を受けた。しかし、抜歯窩が治癒せず、同部歯肉の腫脹・圧痛を認めることより、当科での精査を勧められ紹介により来科した。

喫煙歴：37 年前より 1 日に約 20 本喫煙している。

現 症：

全身所見：体格中程度で、栄養状態は良好であったが、下肢近位筋群に萎縮を認め、歩行困難であった。

口腔外所見：顔貌は左右対称で、顎下部、頸部に異常所見は認めなかった。左側のオトガイ神経麻痺は認めなかった。

口腔内所見：下顎左側臼歯部頰側歯肉に軽度の腫脹、圧痛を認めた。下顎左側第 1 大臼歯抜歯窩は上皮化しておらず抜歯窩深部は軟組織に置換されていた (写真 1)。抜歯窩よりゾンデを挿入したが骨は触知されなかった。さらに下顎骨の異常可動性を認め、病的骨折と思われた。また、下

高知大学医学部歯科口腔外科学講座

(主任：山本哲也教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery Kochi Medical School, Kochi University (Chief: Prof. YAMAMOTO Tetsuya)

受付日：2010 年 6 月 15 日

採択日：2010 年 12 月 21 日

写真2 初診時のパノラマX線写真およびCT

- A : パノラマX線写真 下顎左側側切歯から第3大臼歯にかけての下顎骨骨体部に約6 cm 大のX線透過像を認める。下顎左側第2小臼歯および第2大臼歯は浮遊歯の状態である。
- B, C : CT画像 下顎骨左側骨体部に広範囲な骨破壊像が認められ、頬舌側の皮質骨は完全に消失している。

顎左側第1小臼歯、第2小臼歯および第2大臼歯は著明に動揺していたが、いずれも生活歯であった。

画像所見：パノラマX線写真では、下顎左側第1大臼歯抜歯窩を中心に左側側切歯から第3大臼歯にかけての下顎骨骨体部に、大きさ約6×4 cmの境界が比較的明瞭なX線透過像を認め、下顎左側第2小臼歯から第2大臼歯の下顎骨下縁の皮質骨はほぼ吸収していた(写真2A)。下顎左側第2小臼歯および第2大臼歯は浮遊歯の状態であったが、歯根吸収は認めなかった。CT写真では、下顎骨左側骨体部に比較的境界明瞭な骨破壊像を認め、頬舌側の皮質骨は完全に消失し、同部には筋組織と同程度のdensityを有する充実性病変を認めた(写真2B, C)。

臨床診断：下顎骨腫瘍の疑い。

処置および経過：初診時に口腔内より生検を行い、LCHと診断された。全身検索を行ったところ、PET-CTおよび骨シンチグラフィーでは下顎骨以外に異常は認めなかったが(写真3A, B)、胸部CTにて両肺野に粒状影を多数認めた(写真3C)。そこで、当院呼吸器内科に対診したところ、LCHの肺病変と診断されたが、自覚症状がないため、

禁煙にて経過観察することとなった。顎骨病変に関しては、患者が侵襲の少ない治療を希望したため、コルチコステロイドの局所注射を行うこととし、病的骨折に対して三内式シーネで顎内固定を行った上で、リン酸デキサメタゾン4 mgを1週間ごとに6回、局所に注入した。局所注入は、病巣周囲に局所麻酔を施行後、抜歯窩より注射針を挿入しリン酸デキサメタゾン4 mgを病巣内の3か所に分けて注射した。治療開始1か月後には疼痛、腫脹などの臨床症状は消失し、治療開始3か月後のパノラマX線写真では部分的に骨の再生を認めた。その後、さらにリン酸デキサメタゾン4 mgを1週間ごとに4回追加投与し、計10回の局所注射を施行した。

コルチコステロイドの最終投与の5か月後、下顎左側第1大臼歯抜歯窩は完全に上皮化し、パノラマX線写真およびCT写真では著明な骨の再生を認め、病的骨折も治癒していた(写真4)。そこで、顎内固定を除去し、歯牙固定を兼ねて下顎左側第1小臼歯部から第3大臼歯にブリッジを装着した。現在、治療終了から1年5か月を経過しているが、再発は認めない。なお、肺病変については改善がみられていることより、禁煙を継続しながら経過観察中である。

病理組織学的所見：高度の好酸球および組織様細胞の浸潤を認めた(写真5A, B)。免疫組織化学染色では、組織球様細胞はCD1aおよびS100蛋白陽性であり(写真5C, D)、最終的にLCHと診断した。

考 察

LCHは、従来 Histiocytosis X と呼ばれており、発症年齢や臨床症状から好酸球肉芽腫、Hand-Schüller-Christian 病、Letterer-Siwe 病の3病型に分類されていたが、現在では一括してLCHと称されている。本疾患の病因は未だ不明で、発症頻度は約20万人に1人とされており、若年者に多く発症する¹⁾。LCHは臨床的に、1) 単一臓器に1つの病変を認める single-system single-site (SS) 型、2) 単一臓器に多数の病変を認める single-system multi-site (SM) 型、3) 多臓器に病変が多発する multi-system multi-site (MM) 型の3型に分類される³⁾。SS型およびSM型の場合の臓器としては頭蓋骨、大腿骨、骨盤骨などの骨が多く、MM型では皮膚病変と骨病変とを合併する頻度が高いとされている

写真1 初診時の口腔内写真
下顎左側第1大臼歯抜歯窩は上皮化しておらず、下顎左側臼歯部歯肉に軽度の腫脹を認める。

写真4 治療終了5か月後

- A : 口腔内写真 下顎左側第1大臼歯部抜歯窩は上皮化し、歯肉の腫脹は消失している。
B : パノラマX線写真 骨の再生を認め、病的骨折は治癒している。
C, D : CT画像 病変は著明に縮小し、残存歯の根尖付近まで骨の再生を認める。

写真3 治療前のPET-CT, 骨シンチグラフィーおよび胸部CT画像

- A : PET-CT画像 下顎骨左側にFDG集積を認める。
B : 骨シンチグラフィー画像 下顎骨左側に異常集積を認める。
C : 胸部CT画像 右肺野に粒状影(矢印)が認められる。

写真5 生検材料の病理組織像および免疫組織化学染色

- A : H-E染色 (×100), B : H-E染色 (×400)
高度の好酸球および組織球様細胞の浸潤を認める。
C : CD1a (×400), D : S100蛋白 (×400)
組織球様細胞はCD1aおよび蛋白陽性である。

表1 顎骨LCHに対するコルチコステロイド局所注射の有効例

症例	著者	発表年	年齢	性別	発生部位	ステロイドの種類・投与量・投与回数	治癒までの期間
1	Cohenら ¹⁰⁾	1980	5	女	下顎骨右側骨体部	mPSL・150mg・2回	11か月
2	Jonesら ¹¹⁾	1989	10	女	下顎骨右側骨体部	mPSL・164mg・1回	8か月
3	Watzkeら ¹²⁾	2000	39	男	下顎骨両側骨体部	TAC・25mg・6回	15か月
4	Puttersら ¹³⁾	2005	2	女	下顎骨右側骨体部	mPSL・80mg・1回	6か月
5	〃	〃	9	男	下顎骨左側骨体部	mPSL・40mg・1回	3か月
6	〃	〃	15	男	下顎骨左側骨体部	mPSL・80mg・1回	6か月
7	Nakagawaら ¹⁴⁾	2007	23	男	上顎骨右側	DEX・4mg×6回・2mg×6回	8か月
8	Moralisら ¹⁵⁾	2008	10	男	下顎骨左側骨体部	mPSL・200mg・1回	17か月
9	Esenら ¹⁶⁾	2010	25	男	下顎骨前歯部および 臼歯部骨体部	mPSL・80mg×2回・60mg×1回	14か月
10	自験例	2010	57	男	下顎骨左側骨体部	DEX・4mg・10回	10か月

※症例3は、1次治療としてエトポシドとステロイドによる化学療法と放射線治療が施行されている。

mPSL：メチルプレドニゾロン，TAC：トリアムシノロン，DEX：リン酸デキサメタゾン

が、肺、肝臓、リンパ節、中枢神経などの臓器にも発症する¹⁾。口腔領域におけるLCHは、LCH全体の約30%といわれており、顎骨に多く発症し⁴⁾、特に上顎骨よりも下顎骨に多く、Hartmanらは顎骨の114病巣中76%が下顎骨に生じ、その2/3が臼歯部より後方に生じると報告している⁵⁾。

LCHの病理組織像は、淡い好酸性の胞体と明瞭な核膜、核溝あるいは不整なくびれをもつ核を特徴とするランゲルハンス細胞の増殖からなり、好酸球の浸潤を認め、ランゲルハンス細胞は、免疫組織化学的にCD1aおよびS100蛋白陽性である¹⁾。ランゲルハンス細胞由来腫瘍にはLCHとLangerhans cell sarcomaがあるが、後者では細胞異型が明らかで、多形像や核分裂像を認め、好酸球浸潤は少ないとされているが、両者を完全に鑑別することは困難である。本例では、高度の好酸球浸潤を認め、CD1aおよびS100蛋白陽性の組織球様細胞は細胞異型に乏しいことより、LCHと診断した。

LCHの治療法としては、一般的に外科療法、放射線療法、化学療法、あるいはこれらの併用療法が行われており、上述の臨床病型を考慮して選択される^{2, 3, 6)}。外科療法は、一般的に局所療法で制御可能なSS型およびSM型に対して施行され、放射線療法は外科療法が困難な症例に対して単独あるいは併用で行われ、良好な結果が報告されている^{2, 6, 7)}。放射線治療における線量については明確な基準はないが、本疾患はおおむね放射線感受性が高く、4～20Gyの低線量照射により制御可能であると言われている^{2, 6, 7)}。さらに、外科療法や放射線療法で制御しえない症例や、進行したSM型およびMM型に対しては、全身化学療法が勧められており、ビンクリスチン、メソトレキセート、キロサイドなどの抗癌剤やステロイドを用いた多剤併用投与が行

われている³⁾。

顎骨に単発したSS型およびSM型のLCHの場合、外科的搔爬および摘出により良好な治癒を認めた例が多く、外科療法が最も推奨されるとの意見がある^{5, 8)}。自験例は下顎骨病変と肺病変を伴うMM型であった。一般的に肺におけるLCHは他の臓器のLCHと異なり反応性増生性病変としての性格が強く、自然寛解することも多い⁹⁾。肺のLCHは喫煙との関係が示されており、禁煙は必須である⁹⁾。本症例では肺症状がなかったことより、禁煙のみで、積極的治療を必要としなかった。そこで、顎骨病変についてはSS型に準じた治療法を選択することとした。その際、顎骨病変は下顎骨下縁にまで及んでおり、外科療法を行うとしても、下顎骨区域切除術が適応で再建が必要と考えられた。しかしながら、患者は基礎疾患として筋ジストロフィーを有しており、極力侵襲の少ない治療を希望したため、近年奏効例の報告が散見される^{10～16)}コルチコステロイドの局所注射を選択した。

顎骨のLCHに対しコルチコステロイドの局所注射が有効であったとの報告例は、われわれが渉猟しえた限りでは、本症例を含めて10例であった(表1)^{10～16)}。骨のLCHに対するステロイドの有用性は、1980年にCohenら¹⁰⁾が下顎骨や大腿骨、腸骨などのLCH8例に対しメチルプレドニゾロンの局所注射を行い、治癒を認めたとの報告が最初である。その後、Watzkeら¹²⁾が放射線療法および化学療法(ステロイド全身投与を含む)の併用が無効であった下顎骨の多発性LCHでトリアムシノロンが有用であったと報告している。本邦では、2007年にNakagawaら¹⁴⁾が上顎骨のLCHにおいてリン酸デキサメタゾンが有効であったと報告している。LCHに対するコルチコステロイドの作用機序としては、ランゲルハンス細胞、Tリンパ球、好酸球な

どの機能制御や骨形成の活性化などが言われているが詳細は明らかにされていない¹³⁾。

ステロイドの種類や投与量、投与回数についても現在のところ明確な基準はない。顎骨 LCH に対しステロイド局所注射が有効であった 9 例のうち、メチルプレドニゾロンを投与したのは 7 例であり、投与回数は 1～3 回で、総投与量は 40～220mg であった。Nakagawa ら¹⁴⁾ は、デキサメタゾンを合計 36mg 投与し、良好な結果が得られたと報告していることより、自験例においてもデキサメタゾンを選択したが病変がやや大きいことより総投与量を 40mg とし、良好な結果が得られた。その他、トリアムシノロン 25mg を 6 回、合計 150mg 投与したという報告もある¹²⁾。Esen ら¹⁶⁾ は、広範囲な病変の場合単回投与では病変全体に薬剤が到達しないため複数回の投与が必要であり、画像上の変化が現れるまで、最低 4～6 週間投与を繰り返すべきだと提言している。1979 年に初めて多発性骨嚢胞へのステロイド局所注射の有効例を報告した Scaglietti ら¹⁷⁾ は、病変の消失を認めるまでメチルプレドニゾロン 40～80mg を最大 6 回、等間隔で投与を繰り返したが、過量投与による生物化学的な異常所見は認めなかったと報告している。自験例を含めた上述の 10 例においても、有害事象はなく、ステロイド局所注射は安全性の高い治療法といえる。筋ジストロフィー患者にステロイドを投与する際の副作用は、健常者の場合に認められるものと同様であり、特に筋ジストロフィー患者に特異的な副作用はないとされている¹⁸⁾。また、10 例すべてに再発を認めず、予後良好であった。したがって、SS/SM 型の LCH において、外科療法による侵襲が大きくなる場合や全身状態などにより外科療法が困難な症例に対しては、ステロイド局所注射は考慮すべき治療法の 1 つであると考えられた。

結 語

今回、われわれは筋ジストロフィー患者の下顎骨に発生した LCH に対しコルチコステロイドの局所注射を施行し、良好な結果を得たので、若干の文献的考察を加え報告した。

引 用 文 献

- 1) Swerdlow, S.H., Campo, E., et al.: WHO classification of tumours haematopoietic and lymphoid tissues. IARC press, Lyon, 2008, p280-282.
- 2) 浅海淳一, 畦坪輝寿, 他: 好酸球肉芽腫の臨床的・X線学的検討. 岡山歯誌 24: 37-41 2005.
- 3) 今宿晋作, 森本 哲: ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の治療に関する最近の進歩. 医事新報 4292: 58-62 2006.
- 4) Rees, J., Paterson, A.W., et al.: Langerhans cell histiocytosis in an adult. Br J Oral Maxillofac Surg 47: 52-53 2009.

- 5) Hartman, K.S., Colonel, L., et al.: Histiocytosis X: a review of 114 cases with oral involvement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 49: 38-54 1980.
- 6) 笹岡邦典, 茂木健司, 他: 顎口腔領域に生じた Langerhans cell histiocytosis の 5 例. Kitakanto Med J 58: 317-324 2008.
- 7) Ardekian, L., Peled, M., et al.: Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws: Review of 41 lesions treated by surgery and low-dose radiotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 87: 238-242 1999.
- 8) Key, S.J., O'Brien, C.J., et al.: Eosinophilic granuloma: resolution of maxillofacial bony lesions following minimal intervention, report of three cases and review of literature. J Craniomaxillofac Surg 32: 170-175 2004.
- 9) 数寄泰介, 荒屋 潤, 他: 肺ランゲルハンス細胞肉芽腫症. 医と薬学 64: 329-334 2010.
- 10) Cohen, M., Zornoza, J., et al.: Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone: a report of 9 cases. Radiology 136: 289-293 1980.
- 11) Jones, L.R., Toth, B.B., et al.: Treatment for solitary eosinophilic granuloma of the mandible by steroid injection: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 47: 306-309 1989.
- 12) Watzke, I.M., Millesi, W., et al.: Multifocal eosinophilic granuloma of the jaw: long term follow-up of a novel intraosseous corticoid treatment for recalcitrant lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 90: 317-322 2000.
- 13) Putters, T.F., Visscher, J.G.A.M., et al.: Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised langerhans' cell histiocytosis of the mandible: report of known cases and three new cases. Int J Oral Maxillofac Surg 34: 571-575 2005.
- 14) Nakagawa, Y., Idesaki, S., et al.: Treatment for localized langerhans' cell histiocytosis of the maxilla by corticosteroid injection: a case report. Int J Oral Sci 4: 59-62 2007.
- 15) Moralis, A., Kunkel, M., et al.: Intralesional corticosteroid therapy for mandibular langerhans cell histiocytosis preserving the intralesional tooth germ. Oral Maxillofac Surg 12: 105-111 2008.
- 16) Esen, A., Dolanmaz, D., et al.: Treatment of localized langerhans' cell histiocytosis of the mandibular with intralesional steroid injection: report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 109: 53-58 2010.
- 17) Scaglietti, O., Matchetti, P.G., et al.: The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts, results of three years follow-up. J Bone Joint Surg Br 61: 200-204 1979.
- 18) 小牧宏文: 筋ジストロフィーのマネジメント (Duchenne 型を中心に) ステロイド治療 その有効性, 投与法, 副作用. 医学のあゆみ 226: 361-364 2008.