生検後に消失した下顎頭骨好酸球肉芽腫の1例

大村 元伸・大野 隆之・中岡 俊貴
林 富雄・野村 六也・風岡 宜暁

A case of eosinophilic granuloma of the mandibular condyle that disappeared after biopsy

OHMURA Yukinobu・ONO Takayuki・NAKAOKA Toshitaka
HAYASHI Tomio・NOMURA Mutsuya・KAZAOKA Yoshiaki

Abstract: Eosinophilic granuloma of bone is a lesion of unknown cause that shows abnormal proliferation of histiocytes and infiltration of eosinophils. In the oral cavity, this lesion most commonly affects the mandible. This report describes a case of monostotic eosinophilic granuloma in the mandibular condyle. The patient of the 38 years old woman was given a definitive diagnosis of eosinophilic granuloma of bone on the basis of open biopsy findings. One year 3 months after the diagnosis, panorama X-ray films and magnetic resonance imaging revealed satisfactory formation of new bone, suggesting spontaneous remission of the lesion. As previously reported, monostotic eosinophilic granuloma of bone can heal spontaneously. However, follow-up is necessary after definitive diagnosis on biopsy because monostotic eosinophilic granuloma of bone may evolve into multiple lesions.

Key words: eosinophilic granuloma (好酸球肉芽腫), spontaneous remission (自然寛解), mandibular condyle (下顎頭)

緒 言

骨好酸球肉芽腫は、1927年 Finzi により小児頭蓋骨に発生した1例として最初に報告され¹⁾、その後 Ohtani ら²⁾、Lichtenstein ら³⁾ により疾患の概念が確立された組織球の異常増殖に好酸球の浸潤を伴う肉芽腫形成をきたす原因不明の疾患である。約80%が14歳までに発症し、3対2で男性に多く⁴⁾、骨では大腿骨、鎖骨、上腕骨、肋骨などに出現し、口腔領域では下顎骨での報告が多い^{5~12)}。今回われわれは下顎頭に単発性に発症した好酸球肉芽腫で、生検後から経過観察を行い1年3か月後の画像検査で病変の自然消失を確認した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 38歳、女性。
初 診: 2006年6月。
主 訴: 左側顎関節部の腫脹、疼痛および開口障害。
家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2006年5月上旬左側顎関節部の圧痛および開口障害を認め、精査・加療目的にて当院紹介となった。

現 症:

全身所見: 身長168cm, 体重53.0kg. 体格はやや痩せ型であるが栄養状態は良好で、発熱などの症状は認めなかった。

口腔外所見: 左側顎関節部がびまん性に腫脹し、圧痛および自発痛を認めた(写真1)。また、当院初診時の開口域は0.5横指であった。

口腔内所見: 口腔内には腫脹・発赤などの異常所見は認めなかった。また、明らかな顎位の偏位も認めなかった。

臨床検査所見: 血液一般、生化学検査、尿検査において異常所見はみられなかった。

X線所見: パノラマX線写真では左側下顎頭に透過性病変を認めた(写真2)。

MRI所見: 当院初診時に撮影したMRIでは左側下顎頭の腫脹変形を認め、T1強調画像で不均一な低信号、T2強調画像で辺縁部が高信号、中心部が低信号を呈する病変を認めた。造影画像では左側下顎頭および顎関節周囲に高信号を認め中心部は低信号を呈する病変を認めたことから、下顎頭中心部の変性・壊死が疑われた(写真3)。

^{99m}Tc シンチグラム所見: 紹介元病院にて当院受診6日前に撮影された^{99m}Tc シンチグラムでは左側下顎頭に集積

愛知医科大学病院歯科口腔外科
(主任: 風岡宜暁教授)
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aichi Medical University Hospital (Chief: Prof. KAZAOKA Yoshiaki)
受付日: 2011年7月1日
採択日: 2013年9月24日

写真1 初診時顔貌

A：正面観 B：側面観

触診にて左側下顎頭部周囲にわずかにびまん性の腫脹を認めた。

写真2 初診時パノラマX線写真

左側下顎頭部に透過性病変を認める。

写真3 当院初診時に撮影したMR画像

A：T1強調 B：T2強調 C：T2強調（造影）

左側下顎頭の腫脹変形を認め、T1強調画像で不均一な低信号、T2強調画像で辺縁部が高信号、中心部が低信号を呈する病変を認めた。造影画像では左側下顎頭および顎関節周囲に高信号を認め中心部は低信号を呈する病変を認めたことから、下顎頭中心部の変性・壊死が疑われた。

を認めたが、他の部位には異常な集積は認めなかった（写真4）。

臨床診断：下顎骨悪性腫瘍疑い。

処置および経過：同年6月穿刺吸引細胞診を施行した。細胞診の所見では、比較的豊富な細胞質と偏在核を有する類円形細胞を多数認め、多核巨細胞、単核球、多形核白血球が出血を背景に散見された（写真5）。悪性の所見はみられなかったものの、病変の性状が明確ではなく生検組織診が必要との見解を得たため、後日、鎮静下にて左側耳前

部に皮膚切開を加え、病変部を露出させ、確定診断のために開放生検を施行した。下顎頭の骨表面は非常に脆弱で、骨組織内の病変も含め鋭匙にて一部を採取した。開放生検にて骨好酸球肉芽腫の確定診断が得られたこと、また、骨の単独病変であることから病変の自然消失が期待できることを説明したところ、積極的治療は希望されなかったため経過観察となった。疼痛および開口障害は次第に消失し、6か月後の再診時には左側顎関節部の腫脹は消失していた。1年3か月後に撮影したパノラマX線（写真6）で骨組

写真4 ^{99m}Tc シンチグラム

左側下顎頭部に集積を認めたが(矢印), 身体他部位には異常な集積は認めなかった。

写真6 生検から1年3か月後の
パノラマX線写真

左側下顎頭に骨の再生を認める。

写真7 生検から1年3か月後のMR画像

A: T1 強調 B: T2 強調

左側下顎頭の病変の消失を認めた。

組織の再生を認め, MRI の T2 強調画像で高信号を呈する病変の消失を認めた(写真7)。

生検時病理組織学的所見: 生検時の H-E 染色標本では一部に軽度の線維化と浮腫性の変化を認め, 好酸球, 好中球, リンパ球あるいは組織球などの炎症性細胞浸潤を背景に多

核巨細胞が散在していた。また, 核にくびれをみるやや大型の単核細胞の増生を認め, これらの細胞が免疫染色にて S100 蛋白, CD1a, CD68, Langerin に陽性であることから好酸球肉芽種の病理組織学的診断を得た(写真8 A ~ E)。

生検時病理組織学的診断: 骨好酸球肉芽腫。

写真5 細胞診の組織像 (ギムザ染色 ×200)

比較的豊富な細胞質と偏在核を有する類円形細胞を多数認め多核巨細胞, 単核球, 多形核白血球が散見された。

矢印 (A) 多核巨細胞 (B) 単核球 (C) 多形核白血球

考 察

骨好酸球肉芽腫は1940年にOhtaniら²⁾, Lichtensteinら³⁾により, それぞれ solitary granuloma of bone, eosinophilic granuloma of bone として報告された。1953年にLichtensteinはHand-Schüller-Christian病, Letterer-Siwe病, 骨好酸球肉芽腫の3疾患は本質的に組織球の非腫瘍性増殖を示す同一疾患で, 単に表現型の違いに他ならないとし, これらを総括してHistiocytosis Xと命名した。また, 増殖する組織球がランゲルハンス細胞由来であることから, 1987年The Writing Group of the Histiocyte SocietyはHistiocytosis Xにかわり langerhans cell histiocytosis (LCH) の名称を推奨し, 今日ではLCHと呼ばれることが一般的となった^{13, 14)}。しかしながら発症年齢, 経過, 予後などにも大きな相違がみ

写真8 生検時の病理組織像 (A, B) および免疫染色像 (C, D, E)

A: H-E 染色 ×200 B: H-E 染色 ×400 矢印はランゲルハンス細胞を示す。

C: S100 蛋白 (+) ×400 D: CD1a (+) ×400 E: Langerin (+) ×400

H-E 染色標本では一部に軽度の線維化と浮腫性の変化を認め, 好酸球, 好中球, リンパ球あるいは組織球などの炎症性細胞浸潤を背景に多核巨細胞が散在していた。また, 核にくびれをみるやや大型の単核細胞の増生を認め, これらの細胞が免疫染色にてS100蛋白, CD1a, CD68, Langerinに陽性であることから好酸球肉芽腫の病理組織学的診断を得た。

られ、病因、病態についても未だ不明な点も多い。口腔領域には限局型の好酸球肉芽腫の発生率が高く¹⁵⁾、骨の好酸球肉芽腫のうち顎骨に病変を生じたものは21%と報告されている¹⁶⁾。

好酸球肉芽腫の治療法は確立されておらず、経験的に行われているのが現状で、外科療法、放射線療法、ステロイドホルモンの全身的投与、局所注入療法、抗腫瘍薬による化学療法が単独または併用して行われている。文献的には単独に発生し外科的なアプローチが可能な場合は良好な予後が得られている場合が多い。また、多発的に発生したものは、併用療法が選択されている場合が多い^{11, 17)}。一方、外科的療法が困難な症例や侵襲が大きくなるため手術を回避した症例において、経過観察を行い病変が自然消失したとの報告がみられる。われわれが渉猟し得た限りでは、自験例を含めて骨に発生した好酸球肉芽腫が生検による確定診断後に自然消失した報告は57例認めた。そのうち口腔外科領域の報告は5例であった⁵⁻³⁵⁾。森井ら²³⁾は大腿骨や上腕骨に発生した好酸球肉芽腫9例(単発性7例、多発性2例)が、生検にて確定診断を得た後に、それ以上の追加治療をせず経過観察した結果、全例において局所病変が消失したと報告している。しかし、多発性に発生した2例は、他部位の骨に再発していたと報告している。Başら³⁵⁾の報告では下顎骨に発生した病変に対し生検のみ施行し、1年6か月経過後も再発を認めていなかった。また、Eckardtら³⁶⁾は病変部の搔爬術のみ施行することを推奨しており、顎骨に孤立性に発生した4例において施行したところ再発は認めていない。

病理学的な経過についてEngelbrethholmら¹⁹⁾は①細網組織球系細胞の増殖を主体とし、好酸球の浸潤を伴う網内系増殖期、②好酸球の著明な増殖、組織球、多核巨細胞の出現および血管の増殖がみられる肉芽性増殖期、③黄色腫細胞と泡沫細胞が主体の黄色腫期、④線維化がみられる線維性期と病期分類している。しかし、野村ら¹²⁾や石川ら¹⁸⁾は病理所見をこれら4病期の分類に明確に当てはめるのは困難であると報告している。また、他の文献ではこれらの病期が混在していることが多いと報告されている⁵⁻¹¹⁾。自然消失の機序は未だに不明であるが、Jaffeら³⁷⁾は病変が古くなると、空胞を形成した単核細胞は泡沫細胞となり時間の経過とともに治癒すると述べている。また、Yanagawaら³⁸⁾は炎症の停止が病変の成長停止に関与している可能性を述べ、Namaiら²²⁾は生検による病変の減圧が炎症の過程に影響し自然消失を引き起こすかもしれないと述べている。Hamadaら³⁹⁾は、自然消失傾向のある好酸球肉芽腫では、増大傾向の強いものと比較してアポトーシスを示す細胞の割合が多かったことから、好酸球肉芽腫の自然消失は腫瘍細胞のアポトーシスが引き金になっ

ていると述べている。このような自然消失は特に好酸球肉芽腫の単発例で、骨に限局しているものについて期待できるとされている²⁴⁾。

自験例においても生検時の病理組織像では、泡沫細胞や軽度であるが線維化がみられることから、病理学的な経過として明確な分類は難しいものの黄色腫期から線維性期の移行期に当たると考えられた。そして、生検による病変の減圧が炎症の過程に影響し自然消失を引き起こしたことが示唆された。その結果、病変の自然消失と共に開口障害も消失したと考えられた。

近年では日本ランゲルハンス組織球症研究グループにより提唱された治療プロトコル⁴⁰⁾があるが、単一臓器多病変、多臓器多病変が対象であり、単一臓器単一病変はプロトコルの対象外である。これまでに述べたように好酸球肉芽腫が骨に単独に発生した場合の自然消失傾向を考えると、骨の単独病変であれば、生検により好酸球肉芽腫の確定診断が得られれば経過観察を行うことで良好な結果が期待できる。野村ら¹²⁾や森井ら²³⁾によると5~8か月で自然消失したと報告しており、その期間で自然消失を得ないものは手術等を考慮する必要性が示唆された。

しかし一方では単発性から多発性に移行した報告や、いったん治癒傾向をみたものの、再発を繰り返した報告や、病変の増大の報告もあり^{6, 10)}、定期的な経過観察を行うべきだと考えられる。

結 語

生検により好酸球肉芽腫の確定診断が得られ経過観察を行ったところ、1年3か月後にパノラマX線写真とMRIにて病変の消失と良好な骨新生を認めた1例を経験した。しかし、再発の可能性もあることから定期的な経過観察が必要である。

謝辞

稿を終えるに当たり、本症例の診断に際して御助言、御指導を賜りました愛知医科大学病院病理部 原 一夫教授、高橋恵美子先生ならびに、御協力を賜りました佐野順司副技師長に深謝いたします。

本論文の要旨は、第36回(社)日本口腔外科学会中部地方会(2011年5月、岐阜)において発表した。

引用文献

- 1) 山田 収, 岩尾 進, 他: エオジン好性細胞骨肉芽腫の予後について. 臨整外 2: 1058-1063, 1967.
- 2) Ohtani S and Ehrlich J: Solitary granuloma of bone, simulating primary neoplasm. Am J Pathol 16: 479-497, 1940.
- 3) Lichtenstein L and Jaffe HL: Eosinophilic granuloma

- of bone;with report of a case. *Am J Pathol* 16: 595-607, 1940.
- 4) 全国骨腫瘍患者登録一覧表(平成14年度)国立がんセンター.
 - 5) 奥富 直, 渡辺二三雄, 他: 下顎骨に発生した好酸球肉芽腫の1例と電顕的観察. *日口外誌* 34: 366-370, 1988.
 - 6) 内山健志, 佐藤 公, 他: 長期経過観察しえた下顎骨好酸球肉芽腫の1例. *日口外誌* 35: 693-699, 1989.
 - 7) 兼松宜武, 田辺俊一郎, 他: 下顎骨に発生した好酸球肉芽腫の1症例とその電顕的・組織化学的観察. *日口外誌* 36: 2795-2802, 1990.
 - 8) 安田 聡, 西脇孝彦, 他: 高齢者に認められた下顎骨好酸球肉芽腫の1症例. *日口外誌* 37: 156-160, 1991.
 - 9) 水城春美, 平野公彦, 他: 下顎骨・頭蓋骨および肺にみられた好酸球肉芽腫の1例. *日口外誌* 38: 1313-1314, 1992.
 - 10) 真野隆充, 上山吉哉, 他: 上顎骨・下顎骨および側頭骨に見られた好酸球肉芽腫の1例. *日口外誌* 44: 73-75, 1998.
 - 11) 磯部晶継, 小林 裕, 他: 顎骨に発生した好酸球肉芽腫7例の臨床的検討. *日口外誌* 45: 459-461, 1999.
 - 12) 野村六也, 篠原 淳, 他: 生検後に消失した下顎角部好酸球肉芽腫の一例. *日口外誌* 54: 276-280, 2008.
 - 13) Histiocytosis syndrome in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet* 329: 208-209, 1987.
 - 14) 恒松由記子, 守山由恵: LCH 外来観察チェックポイント. *小児科* 35: 847-851, 1994.
 - 15) Hartman KS: Histiocytosis X: A review of 1140 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49: 38-54, 1980.
 - 16) 足立邦彦: Histiocytosis X の一例並びに文献的考察. *口科誌* 30: 134-143, 1981.
 - 17) Ghanem I, Tolo VT, et al: Langerhans cell histiocytosis of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop* 23: 124-130, 2003.
 - 18) 石川哲生, 齊藤信夫, 他: Reticulohistiocytosis の検討. *臨整外* 18: 831-839, 1967.
 - 19) Engelbreth-holm J, Teilum G, et al: Eosinophil Granuloma of Bone-Shüller Christian's disease. *Acta Med Scand* 12: 292-293, 1944.
 - 20) 北野元生, 杉原一正: 急速な自然治癒傾向を示した下顎骨好酸球肉芽腫の1例. *日骨関節感染研究会誌* 2: 45-47, 1988.
 - 21) Gnanasekhar JD, Ahmad MS, et al: Multifocal Langerhans cell histiocytosis of the jaws: a case report. *Quintessence Int* 22: 559-564, 1991.
 - 22) Namai T, Yusa H, et al: Spontaneous remission of a solitary eosinophilic granuloma of the mandible after biopsy: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 1485-1487, 2001.
 - 23) 森井健司, 矢部啓夫, 他: 好酸球肉芽腫の治療成績. *整・災外* 39: 1379-1384, 1996.
 - 24) 笹岡邦典, 茂木健二, 他: 顎口腔領域に生じた Langerhans cell histiocytosis の5例. *Kitakanto Med J* 58: 317-324, 2008.
 - 25) Mehta MH: Pain provoked scoliosis: Observations on the evolution of the deformity. *Clin Orthop Relat Res* 135: 58-65, 1978.
 - 26) Glover AT and Grove AS: Eosinophilic granuloma of the orbit with spontaneous healing. *Ophthalmology* 94: 1008-1012, 1987.
 - 27) Elsheikh T, Silverman JF, et al: Fine-needle aspiration cytology of Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of bone in children. *Diagn Cytopathol* 7: 261-266, 1991.
 - 28) 薬師寺俊剛, 米村憲輔, 他: 好酸球肉芽腫の臨床的検討. *整形外科* 47: 311-314, 1996.
 - 29) Boutsen Y, Esselinckx W, et al: Adult onset of multifocal eosinophilic granuloma of bone: a long-term follow-up with evaluation of various treatment options and spontaneous healing. *Clin Rheumatol* 18: 69-73, 1999.
 - 30) Smith JH, Fulton L, et al: Spontaneous regression of orbital Langerhans cell granulomatosis in a three-year-old girl. *Am J Ophthalmol* 128: 119-121, 1999.
 - 31) Muscolo DL, Skullitel G, et al: Spontaneous remission of massive solitary eosinophilic granuloma of femur. *J Pediatr Orthop* 23: 763-765, 2003.
 - 32) Bavbek M, Atalay B, et al: Spontaneous resolution of lumbar vertebral eosinophilic granuloma. *Acta Neurochir* 146: 165-167, 2004.
 - 33) Rajendram R, Rose G, et al: Biopsy-confirmed spontaneous resolution of orbital Langerhans cell histiocytosis. *Orbit* 24: 39-41, 2005.
 - 34) Young KJ and George S: Unifocal Langerhans cell histiocytosis presenting as an aggressive bone lesion. *J Manipulative Physiol Ther* 28: 274-277, 2005.
 - 35) Baş B, Duran H, et al: Eosinophilic granuloma: resolution of lesion after biopsy. *J Craniofac Sug* 22: 2409-2412, 2011.
 - 36) Eckardt A and Schultze A: Maxillofacial manifestations of langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients. *Oral Oncol* 39: 687-694, 2003.
 - 37) Jaffe HL and Lichtenstein L: Eosinophilic granuloma of bone: a condition affecting one, several or many bones but apparently limited to the skeleton, and representing the mildest clinical expression of the peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe disease and Shüller-Christian disease. *Arch Patol* 37: 99-118, 1944.
 - 38) Yanagawa T, Watanabe H, et al: The natural history of disappearing bone tumors and tumor like condition. *Clin Radiol* 56: 877-886, 2001.
 - 39) Hamada Y, Iwaki T, et al: Proliferative activity and apoptosis of langerhans histiocytosis in eosinophilic granulomas as evaluated by MIB-1 and TUNEL methods. *Clin Mol Pathol* 48: 251-255, 1995.
 - 40) 今宿晋作, 日比成美, 他: 多病変 Langerhans cell histiocytosis (LCH) 治療プロトコルについて. *小児がん* 34: 206-209, 1997.