1歳男児の下顎骨に生じた Langerhans'-cell histiocytosis の1例

吉住潤子^{1,2)}・熊丸 渉¹⁾・窪田泰孝^{1,3)}
矢内理沙¹⁾・清島 保⁴⁾・森 悦秀¹⁾

A case of Langerhans'-cell histiocytosis of the mandible in a 1-year-old boy

YOSHIZUMI Junko^{1,2)}・KUMAMARU Wataru¹⁾・KUBOTA Yasutaka^{1,3)}
YANAI Risa¹⁾・KIYOSHIMA Tamotsu⁴⁾・MORI Yoshihide¹⁾

Abstract: Langerhans'-cell histiocytosis (LCH) is a relatively rare proliferative disorder of Langerhans' cells with unknown etiology¹⁻³⁾. LCH can occur throughout the body, and cases have been reported in the skin, liver, spleen, lung, lymph nodes, and bone. We present a case of LCH in a 1-year-old boy who presented with fever and swelling of the right cheek. Radiographic examinations revealed expansion of the mandibular molar region with destruction of the cortex. Because such findings might mimic a malignant tumor, we made a clinical diagnosis of mandibular tumor. After confirming the pathological diagnosis, chemotherapy was performed according to the protocol of the Japan LCH study group. No recurrence was noted during a 3-year follow-up period. However, in infants, hypoplasia of the teeth can occur as a side effect of chemotherapy or a direct effect of the tumor itself. Long-term follow-up in cooperation with pediatricians and pedodontists is recommended for infants with LCH.

Key words: Langerhans'-cell histiocytosis (ランゲルハンス細胞組織球症), mandible (下顎骨), infant (乳幼児)

緒 言

Langerhans cell histiocytosis (LCH) は抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が単クローン性に異常増殖をきたす比較的まれな疾患である¹⁻³⁾。歴史的には、1953年に Lichtenstein⁴⁾ によって好酸球肉芽腫, Hand-Schuller-Christian 病, Letterer-Siwe 病の3つの疾患が同一疾患として Histiocytosis X として統一された後、2008年のWHO分類においてLCHと総称されるようになった。病変は骨内をはじめ、皮膚・肝臓・脾臓・肺・リンパ節などさまざまな臓器に発生する。

今回私たちは、発熱と頬部腫脹を初発症状とした幼児の下顎骨に発生したLCHの1例を経験したので報告する。

症 例

患 児: 1歳2か月、男児。

主 訴: 発熱と右頬部の腫脹。

初 診: 2012年1月下旬。

家族歴, 既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 2012年1月中旬、母親が患児の右頬部の腫脹に気づき、同時に38度台の発熱を認めたため近在小児科を

¹⁾ 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野
(主任: 森 悦秀教授)

²⁾ 公立学校共済組合 九州中央病院歯科口腔外科
(主任: 堀之内康文部長)

³⁾ 国家公務員共済組合連合会 佐世保共済病院歯科口腔外科
(主任: 窪田泰孝部長)

⁴⁾ 九州大学歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔病理学分野
(主任: 清島 保教授)

¹⁾ Section of Oral & Maxillofacial Surgery, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University (Chief: Prof. MORI Yoshihide)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers (Chief: Dr. HORINOUCI Yasufumi)

³⁾ Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Sasebo Kyosai Hospital (Chief: Dr. KUBOTA Yasutaka)

⁴⁾ Laboratory of Oral Pathology, Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan (Chief: Prof. KIYOSHIMA Tamotsu)

受付日: 2015年6月18日

採択日: 2016年2月23日

受診した。抗菌薬の内服で解熱したが右頬部の腫脹は軽減しなかったため、精査を目的に近在総合病院小児科を紹介された。同科で CT および MRI 検査を行ったところ、下顎骨に局限した骨破壊像を認めたため歯源性腫瘍を疑われ、精査加療目的に当科を紹介されて受診した。

現 症：

全身所見；身長 74 cm，体重 8.5 kg，体温 36.8℃。眼瞼結膜に貧血を認めた。呼吸音は良好で、心雑音は認めなかった。顎下リンパ節を含め腋窩、鼠径部など表在リンパ節の腫脹は認めなかった。

口腔外所見；顔貌は左右非対称で、右下顎から頬部にかけてびまん性の著明な腫脹を認めた。同部の皮膚色は正常で、開口障害は認めなかった（写真 1A）。

口腔内所見；右下顎枝前縁部の粘膜の腫脹と発赤を認め、触診にて羊皮紙様感を認めた（写真 1B）。

臨床検査所見；血液検査ではヘモグロビン値の低下と CRP 値の軽度上昇がみられた（表 1）。

画像所見；頭部後前方向 X 線写真で、右下顎臼歯部から下顎枝にかけて頬側への骨の膨隆および骨膜反応を伴った比較的境界明瞭な X 線透過像を認めた（写真 2A）。CT では右下顎臼歯部から下顎枝にかけて、頬舌側方向への骨の膨隆と皮質骨の菲薄化あるいは断裂を認めた。内部は液体から軟組織程度の CT 値（40～60HU）を示した（写真 2B）。

臨床診断；右下顎骨腫瘍。

処置および経過；2012 年 1 月下旬、当科初診翌日に入院し、翌日全身精査目的に小児科を受診した。さらにその翌日、病理組織診断を得るため、全身麻酔下に口腔内より生検を施行した。

術中所見；右下顎枝前縁に粘膜切開を加え、粘膜を剥離すると菲薄化した皮質骨を認めた。露出した組織を切除すると排膿は認めず、内部に血液様の内容液と脆弱な肉芽様組織を認めた（写真 3）。内部の肉芽様組織および切除した骨の一部を検体とした。

病理組織学的所見；HE 染色では弱酸性の豊富な細胞質をもち、核縁の嵌入や核溝を呈する特徴的な核を有した組織球様細胞のびまん性増生を認めた。また、破骨細胞様多核巨細胞、好酸球およびリンパ球の浸潤がみられた（写真 4A）。また免疫組織化学染色では、抗 CD-1a 抗体（写真 4B）と抗 S-100 蛋白抗体（写真 4C）に対する陽性像が組織球様細胞に認められた。

病理組織学的診断；ランゲルハンス細胞組織球症。

処置および経過；当院小児科へ転科し、骨シンチグラムおよび MRI 検査を行い、病変は右下顎骨のみに局限し他臓器への浸潤がないことを再度確認した。治療は日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ：JLSG-02 のプロトコ

写真 2 初診時画像

- A：頭部後前方向 X 線写真；右下顎枝部に骨膨隆、骨膜反応（黒矢印）境界明瞭な透過像を認める（白矢印）。
B：CT 画像（前頭断）；右下顎枝部の骨の膨隆および皮質骨の菲薄化と一部欠損を認める（矢印）。内部には不均一な軟組織様病変を認める。

表 1 初診時の血液検査所見

WBC	$10.31 \times 10^3 / \mu\text{L}$	Hb	7.7 g/dL
RBC	$4.59 \times 10^6 / \mu\text{L}$	CRP	1.34 mg/dL
PLT	$536 \times 10^3 / \mu\text{L}$	LDH	352 IU/L

写真1 初診時の顔貌および口腔内写真

A: 顔貌写真；右頬部にびまん性の腫脹を認める。
B: 口腔内写真；右頬粘膜，下顎枝前縁相当粘膜に発赤を認める（矢印）。

写真3 生検時の口腔内写真

皮質骨は菲薄化し，病変内には血液様内溶液と脆弱な軟組織を認める。

写真4 病理組織像

A: HE 染色 (×400)；弱酸性の豊富な細胞質をもち，核縁の嵌入や核溝を呈する特徴的な核を有した組織球様細胞（黒矢印）のびまん性増生を認める。また，破骨細胞様多核巨細胞（白矢印），好酸球およびリンパ球の浸潤がみられる。
B: CD-1a 染色 (×400)；組織球様細胞の細胞膜に CD-1a 陽性像を認める（黒矢印）。破骨細胞様細胞における陽性像は明らかではない（白矢印）。
C: S-100 蛋白染色 (×400)；組織球様細胞の細胞質と核に S-100 蛋白陽性像を認める（黒矢印）。

写真5 治療後7か月のMR画像(前頭断)

T1 強調画像で右下顎枝の膨隆および内部の透過像は消失し形態の左右差は認められず、腫瘍の著明な縮小が確認できる。

ール⁵⁾に従って寛解導入療法 A (cytosine Arabinoside (Ara-C) / vincristine (VCR) / prednisolone (PSL)) を 6 か月行った。治療後は腫瘍の著明な縮小を認め、治療開始後 7 か月時の MRI では顎骨の膨隆および骨融解像は消失していた(写真5)。その後もプロトコルに則った維持療法を継続し、3 年を経過した現在まで再発はなく、また乳歯の萌出および形態に異常を認めず経過良好である。

考 察

本邦における小児 LCH の発生は、年間 60～70 例前後と推計されている比較的古き疾患である⁵⁾。患者の約 70% が 10 歳以下の小児で、やや男児に多い。患者の 80% に骨病変が出現し、頭蓋骨に最も多いとされるが、下顎骨に発生するものは比較的古き疾患である⁶⁾。顎口腔領域に発生した LCH の初発症状は顎骨の腫脹、疼痛、歯の動揺、歯肉の腫瘍とされ^{7～9)} LCH に特有な臨床症状はない。血液検査でも診断を確定できる検査結果は得られないが、LCH では赤血球沈降速度や CRP 値の上昇が認められることが知られている。本症例では顎骨の腫脹、粘膜の発赤を認めていたが排膿などの感染所見を認めなかったことより、CRP 値の上昇は LCH の 1 症状であると思われた。また、多少の貧血所見を認めているが、小児科の診察では造血器への浸潤はないため LCH とは直接の関連はないと考えられた。

LCH の診断には画像検査が有用とされるが、本症例の

ように画像所見でも診断が困難な場合がある。初期には本症例のように著明な骨融解像とともに骨膜反応を伴うこともあり¹⁰⁾、急性骨髄炎、白血病との鑑別が必要になることがある。また、骨吸収像とともに辺縁に硬化像がみられることもあるとされ、エナメル上皮腫や角化嚢胞性歯原性腫瘍などの歯原性腫瘍と類似した所見を呈することもある。本症例では、頭部後前方向 X 線写真において下顎骨の著明な膨隆と皮質骨の吸収破壊像および骨膜反応が認められたことから、悪性腫瘍や歯原性腫瘍との鑑別を要した。さらに近年、FDG-PET が病態や治療効果の判定に有用であるとの報告もあり¹¹⁾ 今後利用を検討していくべきであろう。

LCH の確定診断には生検が必須であるが、発症部位によっては侵襲を考慮して針生検が行われることもある。しかし、針生検では病変部の組織が十分採取できないことが多い¹²⁾。顎口腔領域はアプローチが容易で切開生検が比較的安全に行えるため、確実な切開生検により早期に確定診断を得るべきである。病理組織診断では、CD-1a と S-100 蛋白に対する免疫組織化学染色が有用であるが^{13,14)}、本症例でも、弱酸性の豊富な細胞質と核縁の嵌入や核溝を呈する特徴的な核を有し、びまん性に増生した組織球様細胞が抗 CD-1a 抗体と抗 S-100 蛋白抗体に対して陽性像を呈し、LCH の診断を得た。また、破骨細胞様多核巨細胞、好酸球およびリンパ球の浸潤もみられた。

LCH の治療は、日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループが定めたプロトコル⁵⁾に従って進められる。病期は単臓器単病変の SS (Single-system Single-Site) 型、単臓器多病変の SM (Single-system Multi-Site) 型、多臓器多病変の MM (Multi-system Multi-Site) 型に大別され、それぞれの病態に応じた治療法が検討される^{15,16)}。頭蓋骨は好発部位であるが、とくに眼窩、側頭骨、篩骨、蝶形骨、上顎骨といった頭蓋底を形成する骨および周囲軟組織に発生したものは、他の部位に発生したものに比べ中枢神経晚期合併症が少なくないため化学療法が選択されることが多い¹⁶⁾。

予後については、自然治癒する症例や化学療法が奏功せず不良な経過をたどる症例もあり多彩であるが、病変がみられる臓器、範囲によってある程度の予後は推測される^{4,6,15,16)}。また、これまでは 2 歳未満の年齢も予後不良因子と考えられていたが、近年では、化学療法開始後 6 または 12 週間の初期治療終了時における不十分な腫瘍縮小の方が、予後不良を示唆する重要な因子であることが示されている¹⁷⁾。下顎骨単独病変では、病変の境界が比較的明瞭で顎骨内に限局している場合が多く⁷⁾、摘出術や搔爬術、またはステロイド局所注射のみで治癒した症例や、無処置で自然治癒を認めた症例も報告されており、予後は比較的良

好である^{18~20)}。一方、急速に増大した下顎骨のLCHでは、当初はSS型であっても全身に症状のみられるMM型に進展した例も報告されている^{21, 22)}。本症例は下顎骨単独とは言え下顎枝内側皮質骨の断裂があり急速な腫瘍の増大を認めたため、進行例に対するプロトコールに準じた化学療法を行った。以上のように、LCHは病態、治療法が多様であるため、専門医による正確な診断およびリスク評価により適切な治療法を選択することが重要である。さらにLCHは、症状消失後も再燃や尿崩症、難聴、成長障害などの晩期障害が生じる可能性があるため^{4, 5, 17, 23, 24)}、長期の経過観察が必須である。また、小児における顎口腔領域のLCHでは、晩期障害に加え幼少期に施行した化学療法の副作用で歯の形成不全が生じることが報告されており^{25~27)}、小児科医や小児歯科医と密接に連携していくことが重要である。

小児の顎口腔領域において腫瘍性病変を認めることは比較的まれで、診断に苦慮することも少なくない。1990年から2009年までの20年間に、九州大学顔面口腔外科を受診した18歳以下の患者で病理組織学的に顎骨腫瘍と診断された131例を対象に検索したところ、129例(98.5%)は良性腫瘍で、そのすべてが歯原性腫瘍で、残りの2例は白血病とLCHであった(未発表)。顎骨腫瘍は非症候性で就学年齢以降に偶然発見されることも多いため²⁸⁾、その存在の可能性を常に念頭に置いておくことが必要だと思われる。

結 語

1歳男児の下顎骨に生じたLCHの1例を経験したので若干の考察を加えて報告した。

症例は下顎骨の広範な骨破壊を伴い悪性腫瘍も疑われた。下顎骨単独のLCHの診断を得たのち化学療法が施行された。治療後3年経過した現在、再発なく経過良好である。

謝辞

稿を終えるにあたり、多大なご指導をいただきました九州大学病院小児科の住江愛子先生、古賀友紀先生に深く感謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Stocksclaeder M and Sucker C : Adult Langerhans cell histiocytosis. *European journal of haematology* 76: 363-368, 2006.
- 2) Willman CL, Busque L, et al : Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) - a clonal proliferative disease. *The New England journal of medicine* 331: 154-160, 1994.
- 3) Cotter FE and Pritchard J : Clonality in Langerhans' cell histiocytosis. *BMJ* 310 : 74-75, 1995.
- 4) Lichtenstein L : Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA archives of pathology* 56: 84-102, 1953.
- 5) 8.1. JLSG-02 protocol の概要 : 日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ. Available at : http://www.jlsg.jp/protocol/img/JLSG02_protocol.pdf. Accessed June 17, 2015.
- 6) 佐野仁志, 上山潤一 : ランゲルハンス細胞組織球症の臨床像と予後の検討. *米子医誌* 62: 196-202, 2011.
- 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 surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 87: 238-242, 1999.
- 8) Bartnick A, Friedrich RE, et al : Oral Langerhans cell histiocytosis. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 30: 91-96, 2002.
- 9) Devaney KO, Putzi MJ, et al : Head and neck Langerhans cell histiocytosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 106: 526-532, 1997.
- 10) Kilborn TN, Teh J, et al : Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiological findings. *Clinical radiology* 58: 269-278, 2003.
- 11) 中里洋一, 山崎文登, 他 : ランゲルハンス細胞組織球症の病期決定および治療効果判定における FDG-PET の有用性. *小児がん* 47: 105-110, 2010.
- 12) Yeom JS, Lee CK, et al : Langerhans' cell histiocytosis of the spine. *Analysis of twenty-three cases. Spine* 24: 1740-1749, 1999.
- 13) Madrigal-Martinez-Pereda C, Guerrero-Rodriguez V, et al : Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal* 14: E222-228, 2009.
- 14) Cai S, Zhang S, et al : Solitary Langerhans cell histiocytosis of frontal lobe: a case report and literature review. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 26: 211-214, 2014.
- 15) Odame I, Li P, et al : Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatric blood & cancer* 47: 889-893, 2006.
- 16) Morimoto A, Ishida Y, et al : Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan *Pediatr. Blood Cancer* 54: 98-102, 2010.
- 17) Gadner H, Minkov M, et al : Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 121: 5006-5014, 2013.
- 18) 中村典史, 竹之下康治, 他 : 下顎骨関節突起に発生した好酸球肉芽腫の一例. *日口外誌* 30: 891-894, 1984.
- 19) 小林慶子, 飯森真樹, 他 : 下顎骨に発生した Langerhans' cell histiocytosis の 1 例. *日口外誌* 52: 547-550, 2007.

- 20) Alshadwi A, Nadershah M, et al : Langerhans cell histiocytosis of the mandible in a pediatric patient. *Journal of dentistry for children* 80: 145-149, 2013.
- 21) Broadbent V and Gadner H : Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/oncology clinics of North America* 12: 327-338, 1998.
- 22) 東 雅之, 玉谷哲也, 他 : 多発型 Langerhans cell histiocytosis の 1 例. *日口外誌* 49: 505-508, 2003.
- 23) Minkov M, Prosch H, et al : Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatric blood & cancer* 45: 802-807, 2005.
- 24) Felstead AM, Main BG, et al : Recurrent Langerhans cell histiocytosis of the mandible. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 51: 264-265, 2013.
- 25) 柴原孝彦, 森田章介, 他 : 2005 年新 WHO 分類による歯源性腫瘍の発生状況に関する疫学的研究. *口腔腫瘍* 20: 245-254, 2008.
- 26) 大東道治, 船越禧征, 他 : ランゲルハンス組織球症 (LCH) を有する患児の歯科治療経験. *小児歯誌* 30: 225-230, 2000.
- 27) 渡辺賀子, 林祐太郎, 他 : 化学療法が重大な歯の形成障害をもたらしたと考えられる小児の 1 例. *小児口外* 22: 45-48, 2012.
- 28) 村上秀明, 岸野万伸 : 口腔領域の小児良性腫瘍 一画像所見を中心として. *小児口外* 21: 105-114, 2011.