6 か月男児の下顎骨と体幹皮膚に生じた 多臓器多病変型ランゲルハンス細胞組織球症の1例

加藤伸一郎¹⁾・森下雄斗¹⁾・福島麻子^{1,2)}
中村知寿¹⁾・鍋田剛志¹⁾・渋谷恭之¹⁾

A case of Langerhans cell histiocytosis (multi-system multi-site: MM type) in the mandible and trunk skin of a 6-month-old boy

KATO Shinichiro¹⁾・MORISHITA Yuto¹⁾・FUKUSHIMA Asako^{1,2)}
NAKAMURA Tomohisa¹⁾・NABETA Tsuyoshi¹⁾・SHIBUYA Yasuyuki¹⁾

Abstract: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a relatively rare proliferative disorder of Langerhans cells. We herein report an extremely rare case of LCH arising in the mandible and trunk skin of a 6-month-old boy. A patient was referred to our clinic because of right cheek swelling. Computed tomography revealed broad bone expansion and a defect in the right mandibular molar region. An excisional biopsy was performed, and the lesion was histopathologically diagnosed as LCH (multi-system multi-site: MM type). Immunohistochemically, the histiocytes were positive for S-100 and CD1a. The patient subsequently underwent chemotherapy (vinblastine and prednisolone), and the lesion was reduced completely. Long-term follow-up should be practiced to monitor for tumor recurrence and hypoplasia of the teeth as a side effect of chemotherapy. There has been no recurrence after 2 and a half years of follow-up.

Key words: Langerhans cells histiocytosis (ランゲルハンス細胞組織球症), mandible (下顎骨), trunk skin (体幹皮膚), 6-month-old boy (6 か月男児)

緒 言

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: 以下 LCH) は、かつては Histiocytosis X と呼称され好酸球肉芽腫, Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病の3疾患に分類されていた。現在は、これらすべてが Langerhans 細胞に起因することから LCH として総称されている¹⁾。LCH は抗原提示細胞の一種であるランゲルハンス細胞がモノクローナル性に増殖する疾患であり、皮膚や粘膜、骨などのさまざまな臓器に肉芽腫を形成する。本

邦での発生頻度は高くないものの²⁾、ときに致死的となりうる疾患である。

今回我々は、6 か月男児に生じたランゲルハンス細胞組織球症の1例を経験したので文献的考察を加えその概要を報告する。

症 例

患 者: 6 か月, 男児 (在胎期間: 39 週, 出生体重 3,270g)。

初診日: 2016 年 9 月。

主 訴: 右頬部の腫脹。

現病歴: 生後 4 か月頃より右頬部の腫脹を認め、2016 年 8 月に近医小児科を受診した。その後、短期間に顕著な腫脹の増大を認め、2016 年 9 月に当院小児科を紹介受診した。画像検査にて下顎骨に吸収像を認めたため、精査目的にて当科を紹介された。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現 症:

全身所見: 身長 65.5 cm, 体重 6.49 kg, 全身状態良好, 発

¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科生体機能・構造医学専攻
感覚器・形成医学講座口腔外科学分野
(主任: 渋谷恭之教授)

²⁾ 名古屋市立東部医療センター歯科
(主任: 則武正基部長)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences (Chief: Prof. SHIBUYA Yasuyuki)

²⁾ Department of Dentistry, Nagoya City East Medical Center (Chief: Dr. NORITAKE Masaki)

受付日: 2019 年 8 月 29 日

採択日: 2020 年 6 月 23 日

写真3 初診時のCT像(水平断)
軟組織条件：右側下顎部に周囲に溶骨性変化を伴う腫瘍(矢印)を認める。

写真4 初診時のMRI(T2強調像)
右下顎に25×20mmの腫瘍あり(矢印)。不均一な高信号を呈している。

写真6 化学療法終了後MRI(T2強調像)
腫瘍の縮小(矢印)を認める。

熱なし、哺乳障害なし。体幹部に数か所の出血斑を伴う皮疹を認めた(写真1)。

顔貌所見；右側頬部から下顎にかけて、発赤を伴わないやや弾性硬のクルミ大の腫瘍を触知した(写真2)。

口腔内所見；右側下顎臼歯部に軽度の腫脹認めるも、粘膜は正常であった。

末梢血液検査所見；白血球数；12,200/ μ L, 血小板数；43.3万/ μ L, CRP；2.0mg/dLとそれぞれ高値を示した。

画像所見：

CT所見；右側下顎骨の周囲に溶骨性変化を伴う22×15mm大の腫瘍を認めた(写真3)。

MRI所見；右側下顎骨に25×20mm大の膨隆性腫瘍を認めた。T1強調像では比較的均一な低信号、T2強調像ではやや不均一な高信号を呈し、隣接する咬筋に浮腫と思われるT2強調像で高信号域を認めた。耳下腺、顎下腺には明らかな異常を認めなかった(写真4)。

骨シンチグラフィ；右側下顎骨以外に集積像は認めなかった。

臨床診断；右側下顎骨良性腫瘍。

処置および経過；ケタミン塩酸塩による静脈内鎮静下に右側下顎臼歯部より生検を施行したところLCHとの病理診断をえた。また小児科にて同時に行った骨髄生検では異常を認めなかったが、皮疹生検では下顎と同様にLCHの所見を認めた。LCH多臓器多病変型(MM型)の診断のもと、2016年10月より当院小児科でビンブラスチン(6mg/m²/week)4週投与およびプレドニゾン(1～2週：60mg/m²/day, 3週30mg/m²/day, 4週15mg/m²/day)による化学療法を4クール施行したところ、右側下顎腫瘍の縮小(写真5)、出血斑を伴った皮疹の消失を認めCTおよびMRI所見でも下顎腫瘍の縮小を認めた(写真6)。

化学療法後2年6か月経過した現在、腫瘍の増大なく経過良好である。

病理組織学的所見；下顎骨、皮膚ともに破骨細胞型巨細胞、好中球、好酸球とともに軽度核の腫大を示す楕円形の細胞を認めた。細胞は胞体が豊富で泡沫状を呈していた(写真7A, D)。

疫組織学化学的所見；下顎骨、皮膚ともにランゲルハンス細胞組織球はS-100蛋白陽性、CD1a陽性を示した(写真7B, C, E, F)。

病理診断；ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)多臓器多病変型(MM型)。

考 察

LCHは、ランゲルハンス細胞の非腫瘍性増殖と好酸球浸潤による肉芽腫形成を特徴とする原因不明の疾患であり、ランゲルハンス細胞が骨・皮膚・肝臓・脾臓や造血器に単クローン性に増殖し、肉芽腫を形成する疾患である³⁾。以前より腫瘍性疾患か反応性増殖か議論がなされていたが、腫瘍性の根拠としてモノクローナルな増殖や染色体異常の検出⁴⁾などが挙げられ、反応性増殖の根拠としては①病変部にランゲルハンス細胞のほか、T細胞、好酸球、多核巨細胞の浸潤があること、②経過中に自然消滅する症例があること、③免疫抑制剤が有効な場合があること⁵⁾などがあげられていた。しかし2010年以降、LCH患者の約半数にBRAF遺伝子変異(V600E)、約1/4にMAP2K1遺伝子変異があると報告⁶⁾され、腫瘍性の増殖が注目されている。実際、BRAF遺伝子変異を有する患者に悪性黒色腫の治療薬であるベムラフェニブのよる治療が行われ効果を認めている⁷⁾。

LCHの初発症状は骨に発生することが最も多く(約80%)⁸⁾、

写真1 初診時体幹部写真
体幹部の出血斑（矢頭）を伴う皮疹（矢印）を数か所認める。

写真2 初診時顔貌写真
右側頬部から下顎にかけクルミ大の腫瘤を認める。

写真5 化学療法終了後の顔貌写真
右側頬部の腫脹消失を認める。

写真7 病理組織像

A: 下顎 HE 染色 ×400 B: 下顎 S-100 蛋白（免疫染色）×400 C: 下顎 CD1a（免疫染色）×400

D: 皮膚 HE 染色 ×400 E: 皮膚 S-100 蛋白（免疫染色）×400 F: 皮膚 CD1a（免疫染色）×400

下顎骨、皮膚いずれも好中球、好酸球とともに軽度核の腫大示す橢円形の細胞を認め、細胞は胞体が豊富で泡沫状を呈していた。免疫染色では S-100 蛋白、CD1a いずれも陽性を示す。

多臓器型ではその他に皮膚症状、出血斑様小丘疹、肝肥大、脾腫大などが生じる。LCH の骨病変は扁平骨、とくに頭蓋骨に好発し、次いで骨盤骨、椎体、下顎骨、肋骨に多くみられる。頭蓋骨では頭蓋冠に最も多くみられ、側頭骨の錐体部にも好発する。Hicks らの報告⁶⁾によると、顎骨では下顎 7～9 %、上顎 1 %とまれである。顎骨に発生した場合、疼痛、腫脹、開口障害、歯の動揺・脱落、病的骨折、骨変形

などを認め、X線所見では骨打ち抜き像や骨破壊像⁹⁾を示す。本症例では下顎骨に病変を認め、頬部から下顎にかけての腫脹が初発症状であった。鑑別診断として骨髓炎や Ewing 肉腫、悪性リンパ腫との鑑別が必要である⁸⁾。LCH の骨病変においては MRI 診断が有用であり、単純レントゲンにて骨吸収像に描写される部位は T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈し、病変周囲の軟部組織も T2 強調

表 1 各病型の推奨治療ガイドライン

病 型		推奨治療
単一臓器 病変型	骨 型	CNS リスク型以外、かつ、圧迫症状および著しい疼痛がない場合：無治療経過観察、搔爬術またはステロイド局所療法。骨病変の完全除去を目的とした外科的処置は骨欠損を生じるため推奨されない。CNS リスク型、または、圧迫症状および著しい疼痛がある場合、経過観察中に病変の拡大がある場合：ビンカルカロイド系悪性腫瘍剤とステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月。
	多発骨型	VCR/AraC/PSL または VBL/PSL による導入療法を用いた化学療法を 6 ～ 12 か月。
	皮 膚 型	ステロイド外用剤で経過観察。皮疹が拡大する場合、ビンカルカロイド系悪性腫瘍剤とステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月。多臓器型に移行する可能性があり注意深い経過観察を要する。
多臓器多発型		VCR/AraC/PSL または VBL/PSL による導入療法を用いた化学療法を 6 ～ 12 か月。

* CNS リスク型：眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う例。

* VCR：ビンクリスチン AraC：シタラビン VBL：ビンブラスチン PSL：プレドニゾロン

像で高信号を認めることが多い。本症例でも同様に、T1 強調像では低信号、T2 強調像で高信号を呈し、周囲の咬筋 T2 強調像で高信号域を認めた。

病理組織学的所見では、好酸球浸潤および核溝や不整なくびれを有する核を伴ったランゲルハンス細胞の増殖が特徴的であり、免疫組織学的染色所見では、S-100protein や CD1a などに陽性を示すため診断に有用である^{10,11)}。病理組織学的な鑑別診断として悪性リンパ腫や巨細胞性修復性肉芽腫、骨髓炎、Rosai-Dorfman disease などが考えられる。とくに悪性リンパ腫のなかでもホジキンリンパ腫は LCH に類似する所見を示すことがあり、鑑別には CD15、CD30、EBER などの免疫染色が必要になる¹²⁾。本症例では好中球や好酸球の浸潤もみられ、ホジキンリンパ腫とはやや異なる所見であったため CD15、CD30、EBER などの免疫染色は行われず診断に至った。

LCH の骨外病変として Schmid ら¹³⁾ は、小児では皮膚 (55%)、中枢神経 (35%)、肝・胆・脾 (32%)、肺 (26%)、リンパ節 (26%) と報告している。本症例では体幹皮膚に出血斑を伴う皮疹を認めた。

病期は単一の臓器に単数の病変が発生する単一臓器単病変型 (single-system single-sites: SS 型)、単一の臓器に多発の病変が発生する単一臓器多病変型 (single-system multiple-sites: SM 型)、複数の臓器に病変が発生する多臓器多病変型 (multi-system multiple-sites: MM 型) に分類される¹⁴⁾。Histocyte Society Evolution and Treatment Guideline¹⁵⁾ では肝臓、脾臓、肺、造血器はリスク臓器と言われており、MM 型でリスク臓器に病変がある場合は死亡する例もある¹⁶⁾。LCH の病型の割合は、単一臓器単病変型 (SS) : 単一臓器多病変型 (SM) : 多臓器多病変型 (MM) = 1 : 1 : 2

となっており¹⁵⁾、SS 型および SM 型の場合の臓器別では頭蓋骨、大腿骨、骨盤骨などの骨が多く、MM 型では骨と皮膚病変を合併する頻度が高いとされている¹⁷⁾。小児の発症率は成人の約 2 倍と言われている¹⁸⁾。成人ではいずれの年代にも発症するが、発症年齢のピークは 20～30 歳代であり、小児では 0～1 歳がピークで¹⁶⁾、SS 型および SM 型は男児に、MM 型では女児に多いとされている⁸⁾。平均初発年齢は MM 型 0.8 歳、SM 型 1.7 歳、SS 型 5.8 歳であり、多発病変を有する症例の方が低年齢にて発生する傾向にある¹⁶⁾。

LCH の治療については一般的に外科療法、放射線療法、化学療法、これらの併用療法などがあるが、上述した病型により治療方針が選択される。SS 型、SM 型では搔爬や切除などの外科療法のほかに、ステロイドの局所注射などで良好な局所管理を行える場合が多く¹⁹⁾、また肺病変を伴う LCH では禁煙にて自然消失した例もある¹⁶⁾。進行した SM 型、MM 型ではビンブラスチンをはじめ、ビンクリスチンやシタラビンを中心とした化学療法が適応される。現在では、LCH の化学療法は日本ランゲルハンス組織球症研究グループが定めたプロトコル^{3,15)}に従って進められることが多い。本症例では、皮膚および下顎骨に病変が認められ多臓器多病変 (MM 型) の診断であり、MM 型ではビンクリスチン、シタラビン、ステロイドを用いた化学療法も推奨される^{3,15)}。本症例では MM 型であるものの、肝臓、脾臓、肺、造血器などのリスク臓器を含まず、皮膚症状は比較的軽度との判断のもと、SM 型の骨多発型や SS 型 CNS (central nervous system) リスク型の骨型、SS 型皮膚型 (ステロイド外用無効例) に用いるビンブラスチン、ステロイドの化学療法を選択した (表 1)。本化学療法での重

篤な有害事象は認めなかったものの、化学療法4回目前に低IgGを認めたため免疫グロブリンおよびスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤の投与を行ったところ、改善を認めたため、予定通り化学療法を施行した。しかし、本化学療法で腫瘍の改善を認めない場合には、第2案としてビンクリスチン、シタラビン、ステロイドを用いた化学療法へ変更し、腫瘍が下顎骨に限局して残存した場合は掻爬術を追加することを考慮していた。LCHは病型、病変部位において治療法や予後が多様化することが多く、関連各科の協力のもと正確な診断、治療法が選択されることが重要である。

本邦でのLCHの死亡率は、SM型で0%、MM型で2%と治療成績は良好である¹⁴⁾。一方で、MM型になるにつれ低年齢化し、再発率や死亡率も高くなるとの報告もある¹⁹⁾。MM型では治療後も再燃や尿崩症などの内分泌障害、骨欠損などの整形外科的障害、気胸、肝障害、中枢神経障害、成長障害などさまざまな非可逆的病態を残す場合もある^{1,3,8)}。その他の病型で死亡することはまれであるが、SS型では診断後に他病変が発見される可能性があり、注意を要する¹⁵⁾。本症例では、小児科によりビンブラスチン、ステロイドによる化学療法により2年以上経過した現在も再燃なく経過している。しかし、本症例はMM型であり、また化学療法の副作用により歯の形成不全が生じることが報告されている^{8,20)}ことから、長期的な経過観察が必要不可欠と考えている。

結 語

6か月男児に生じたランゲルハンス細胞組織球症の1例を経験したので、若干考察を加え報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、治療に際し多大なご指導頂きました小児科の亀井美智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) Wess LM, Grogan TM, et al : Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumors. IARC Press, Lyon, 2001, p280-282.
- 2) 8.1. JLSG-02protocol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, 2019.
- 3) Stocksclaeder M and Sucker C : Adult Langerhans cell histiocytosis. European journal of haematology 76: 363-368, 2006.

- 4) 馬屋原孝恒, 戸倉新樹 : ランゲルハンス細胞組織球症の皮疹を捉える. 小児内科 48: 520-523, 2016.
- 5) Brown NA, Furtado LV, et al : High prevalence of somatic MAP2KI mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. Blood 124: 1655-1658, 2014.
- 6) Hicks J and Flaitz CM : Langerhans cell histiocytosis: current insights in a molecular age with emphasis on clinical oral and maxillofacial pathology practice. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100: 42-66, 2005.
- 7) Nakamura S, Bessho K, et al : Langerhans' Cell histiocytosis confined to the jaw. J oral Maxillofac Surg 63: 989-995, 2005.
- 8) 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 cirugia bucal 14: E222-228, 2009.
- 9) 山下雅子, 篠崎泰久, 他 : 上顎に発生したランゲルハンス細胞組織球症の1例. 日口外誌 56: 515-518, 2010.
- 10) 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.
- 11) 今宿晋作 : ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 治療の問題点. 医事新報 3969: 6-14, 2000.
- 12) Swerdelow SH, Campo E, et al : WHO classification of tumors hematopoietic and lymphoid tissues. IARC press, Lyon, 2008, p280-282.
- 13) 中島英行, 岩井俊憲, 他 : 下顎骨を含む多臓器型 Langerhans' cell histiocytosis の1例. 日口外誌 63: 570-575, 2017.
- 14) 森本 哲 : 組織球症の病態解明と治療の進歩. 日小児血がん会誌 53: 428-435, 2016.
- 15) Minkov M, Grois N, et al : Langerhans cell histiocytosis Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. Available at : <http://www.Histiocytesociety.org/document290>. Accessed June 3, 2019.
- 16) 乳児ランゲルハンス細胞組織球症という病気について. 日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ. <http://www.jlsg.jp/WhatsLCH/WhatsLCH.pdf>, 2010 Accessed June 7, 2019.
- 17) 中谷倫子, 成川 玄, 他 : コルチコステロイドの局所注射が奏功した下顎骨ランゲルハンス細胞組織球症の1例. 日口外誌 56: 128-132, 2010.
- 18) 荒井直樹, 野中 水, 他 : 非典型的画像所見を呈し診断に苦慮した肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. 日呼吸会誌 6: 58-62, 2017.
- 19) 大久保 淳, 浜之上 聡, 他 : ランゲルハンス細胞組織球症の臨床像と予後 —単一施設での37年間の経験—. 日小児血液会誌 22: 354-359, 2008.
- 20) 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.