長期経過を観察しえた下顎骨好酸球肉芽腫の1例

内山 健志・佐藤 公・堀川 晴久・重松 司朗
北村 信隆・高野 伸夫・鶴木 隆・下野 正基*
田中 陽一**

A long term follow-up report of eosinophilic granuloma of mandible

Takeshi UCHIYAMA・Tadashi SATO・Haruhisa HORIKAWA
Shiro SHIGEMATSU・Nobutaka KITAMURA・Nobuo TAKANO
Takashi TSURUKI・Masaki SHIMONO*・Youichi TANAKA**

Abstract: Generally limited to a period of 4 or 5 years, histiocytosis X may last 10 or 15 years. However, there may be no long-term follow up report whose signs were observed primarily in oral region.

We experienced a case of eosinophilic granuloma of mandible in a 3 year-old girl. We performed surgical therapy, irradiation and chemotherapy. Two times recurrence was observed in 11 years follow-up. However we judged this case cured, because 5 years passed after intraosseous lesion disappearance.

Key words: Histiocytosis X (細網内皮症), eosinophilic granuloma of bone (骨好酸球肉芽腫), long-term follow up (長期観察)

緒 言

骨の好酸球肉芽腫は主として小児期に生ずる原因不明の組織球増殖性疾患で、顎・口腔領域に症状をあらわすことがあるにもかかわらず、その報告は比較的少ない。

Lichtenstein (1953)¹⁾ が Letterer-Siwe 病, Hand-Schuller-Christian 病に骨の好酸球肉芽腫を加え、これら3者を臨床所見と病理所見の共通性および移行型から同一の範疇に入る疾患として histiocytosis X と命名した。一般に本疾患は経過が長く、4、5年から長いもので10~10数年であるといわれている^{2,3)}。しかし口腔内に初発した histiocytosis X に対し、長期間経過を観察した口腔外科領域での報告は全くみられないようである。

る。私たちは3歳女児の下顎骨に発生した好酸球肉芽腫の症例を比較的長期間観察して、治癒と判定することができたので報告する。

症 例

患 者：3歳4か月 女児。

初 診：昭和52年10月

現病歴：約1か月前、母親が右側頬部および下顎下縁部の腫脹と咀嚼時における左側の偏位咬合に気づき、徐々にその程度が増大したため紹介医を受診した。X線撮影を行ったところ右側下顎体部に原因不明のX線透過像が認められたので、当科へ紹介され、来院した。

生育歴：二卵性双生児として出生し、第2子は生後1か月で先天性食道閉鎖のため死亡している。1歳6か月時、麻疹に罹患した以外は特記すべき事項はない。

現 症：顔貌所見としては右側下頬部が腫脹し、非対称を示していたが、顔色は正常で、貧血はなく、眼球突出などはみられなかった(写真1)。右側の顎下リンパ節および頸静脈リンパ節は左側に比べて腫大していた。口腔所見としては、右側下顎頰側歯槽部に軽度浮腫性の腫脹と骨様の膨隆がみられたが、被覆粘膜には発赤はみ

東京歯科大学口腔外科学第2講座

(主任：高橋庄二郎教授)

* 東京歯科大学病理学第2講座

(主任：下野正基助教授)

** 慶応大学医学部中央検査部病理

(主任：入 久巳教授)

受付日：昭和63年11月14日

写真 1 初診時顔貌写真

写真 3 初診時軀幹写真

写真 2 初診時口腔内写真

写真 4 初診時オルソパントモグラム

写真 5 初診時頭部X線写真

られなかった。乳臼歯は舌側に偏位し、動揺が著明であったが、打診痛は軽度であった（写真2）。全身所見としては軀幹にアトピー性皮膚炎がみられたが、皮疹、肝腫、脾腫などのごとき所見は認められなかった（写真3）。排便、排尿にも異常は認められなかった。

X線検査：オルソパントモグラムでは、右側下顎骨の乳臼歯部に比較的境界明瞭な透過像が認められ、浮遊歯の状態であった（写真4）。しかし頭蓋骨には打ち抜き像などのごとき所見は認められなかった（写真5）。また四肢、肋骨、脊椎、腸骨などには特に異常はみられなかった。

血液検査：血沈の亢進、CRP（+）の他はヘモグラム、免疫グロブリンなど血液一般および血清、生化学検査および尿検査において特に異常は認められなかった。

治療ならびに経過：下顎骨に生じた腫瘍を疑い、昭和

52年10月 経鼻挿管全身麻酔下にて下顎骨病変の掻爬手術と顎下リンパ節の摘出手術を施行した。まず歯頸部より口腔前庭にわたる粘膜骨膜弁を形成した後、鋭匙を用いて、病変を健康骨質より剝離掻爬した。剝離は容易で、病変はピンクカラーの軟らかい肉芽腫様であ

写真6 下顎骨病変の病理組織写真 (H-E 標本)

写真7 撮脛手術直後のオルソパントモグラム

り、一部ゼラチン状であった。顎下リンパ節断面では特に異常は認められなかった。

下顎骨病変の H-E 染色標本および PAP 標本では密な線維性結合織中に組織球、好酸球、形質細胞などの著明な浸潤増殖が認められた。好酸球および形質細胞は成熟した形態をとっていたが、組織球には核のくびれなど軽度の異型がみられた。これらの増殖する組織球は S 100蛋白陽性で核および細胞質が明瞭に染色されていた。なお顎下リンパ節にはこのような細胞の浸潤がなく反応性のリンパ節炎が認められるに過ぎなかった。以上より骨好酸球肉芽腫と診断した(写真6)。

その後、国立ガンセンター口腔科、小児科、放射線科と対診し、本症が多発性でないことから放射線治療をまず行い、照射終了後、再燃防止のため化学療法を行うこととした。なお骨髓像を検索したところ組織球浸潤などの異常はみられなかった。放射線療法にはリニアックを用い、10月■■より11月■■日まで150~180 rad を9回、計1,590 rad の照射を行った。化学療法はビンブラスチン1回量 3 mg/m² すなわち1.8ないし2 mg を1週に1回、計6回、ベタメサゾン1日量1.5 mg を6週間、12月初旬まで投与した。

撮脛手術直後(写真7)の骨が欠損していた部位には術後6か月経過時、あきらかな骨形成を思わせる骨陰影が認められ、第2大臼歯の永久歯歯芽も損傷されることなく発育しているのが認められた(写真8)。また、この

写真8 術後6か月経過時のオルソパントモグラム

写真9 術後6か月経過時の口腔内写真

時期には比較的良好な顎堤が形成され、放射線終了後の不快症候も全く認められず(写真9)、投与薬物の副作用も軽度満月様顔貌を示した以外は特に認められなかった。なお維持の化学療法は特に行わなかった。その後、異常なく経過していたが、初診より約2年後の昭和54年10月に、突如、左側下顎の膨隆と顎下リンパ節の腫脹をきたしたためX線写真を撮影したところ、左側下顎乳臼歯部歯槽部に前回とほぼ類似のX線透過像が認められたため再発と診断した(写真10)。発現部位が前回と同様に下顎骨のみであり、また永久歯歯芽を保存する目的から処置は放射線のみとした。放射線の効果がただちに認められたため、リニアック180 rad×12回、計2,160 radとした。

写真11は初診より約4年経過、7歳時における口腔内写真で左側下顎の歯槽粘膜および顎堤には全く異常は認められなかった。同時期におけるオルソパントモグラムでは骨形成および永久歯歯芽の発育も良好で再発の徴候など下顎骨には異常がみられなかった(写真12)。なお、

写真 10 左側歯槽部に再発の認められたオルソパントモグラム

写真 11 初診より4年経過時の口腔内写真

写真 12 初診より4年経過時のオルソパントモグラム

写真 13 初診より4年経過時の頭部X線写真

写真 14 初診より11年経過時の顔貌写真

写真 15 初診より11年経過時の頭部X線写真

右の側頭骨に比較的境界明瞭、骨打ち抜きの透過像が認められた(写真13)。しかし、これはほとんど変化がないため、無治療で経過を観察することとした。

初診より約11年経過時14歳の最近における顔貌は対称性を示し、顎変形はみられなかった(写真14)。同時期の頭部X線写真では、側頭骨にみられた打ち抜き像もなくなり、自然治癒していた(写真15)。また口腔内では歯槽粘膜および歯などに特に異常はみられなかった(写真16)。下顎オルソパントモグラム(写真17)では骨梁には異常がみられなかったが、歯根の形態は円錐形を呈していた。しかし、これら歯芽の歯冠部には異常はみられず、また動揺も示さず、咀嚼障害もほとんど認められなかった。患者は現在、学校、家庭においても全く支障

なく生活している。本疾患の治癒判定は決して容易なものではないが、骨病変の消失より約5年を経ていることから一応治癒と判定した。

写真 16 初診より 11 年経過時の口腔内写真

写真 17 初診より 11 年経過時のオルソパントモグラム

考 察

Lichtenstein¹⁾ は骨の好酸性肉芽腫を Letterer-Siwe 病, Hand-Schuller-Christian 病とともに, histiocytosis X として総括したが, “X” の名が象徴するごとく, 本態および原因など不明な点が多いことから, 従来より, 種々議論がくり返されてきた。しかし, 近年における電子顕微鏡の発達に加えて, 腫瘍マーカーおよび免疫組織化学などの進歩により細胞起源の面から, 3 疾患が histiocytosis X として一括に統合されるべきであるとの正当性が得られたといわれている³⁻⁵⁾。いずれにしても histiocytosis X は組織学的に原因不明の組織球増殖性疾患であり, 臨床的には小児に発症することが多く, きわめて多彩な症状を示す慢性的の全身疾患である^{2,3,5,6)}。

最近, 小児科領域では, 病変の罹患部位および進展度から, diffuse histiocytosis of Letterer-Siwe type (DHX), multifocal eosinophilic granuloma (MEG) および unifocal または solitary eosinophilic granuloma (UEG or SEG) などに病型分類されることが多いようである^{3,5,7)}。すなわち, DHX は骨や皮膚の他に肝, 脾, 骨髄などの網内系の臓器や肺, 腸管などの臓器がびまん性に浸潤が認められ, 急速な経過をとる Letterer-

Siwe 型, MEG は骨に多発性の浸潤があるか, あるいは骨, 皮膚, 軟部組織などの 2 か所以上に病変があるもので, 従来の Hand-Schuller-Christian 病に相当するものであるが, 地図状頭蓋, 眼球突出, 尿崩症などの 3 徴候がそろって示されることが少ない⁵⁾。ため, 多発性の好酸球肉芽腫と表現されている。これに対し, UEG もしくは SEG は骨病変に局限するものである。しかし, このような 3 型を明確に分類することは必ずしも可能ではないといわれている。

本邦における昭和39年より52年までの国立ガンセンター骨腫瘍患者登録一覧⁸⁾によれば histiocytosis X の初診時年齢は 334 例の内 157 例 47.0% が 5 歳未満であり, 年長になるにつれ, 漸次減少傾向にある。また最近における小児科領域の報告⁹⁾によれば新生児より 7 歳までの histiocytosis X 34 例の 80% が 2 歳までであり, 症状が単独の骨病変のように少なくなればなるほど年齢は高くなるとのことである。Sigala¹⁰⁾ は口腔症状が認められる histiocytosis X 50 例の 62% が 6 歳以下であったと報告している。また Hartman¹¹⁾ は口腔症状を伴った histiocytosis X 112 例の年齢は生後 2 週より 53 歳まで分布しており, その 40% が 10 歳以内であったが, 急性の広汎型 histiocytosis X すなわち Letterer-Siwe 型の平均年齢は 1.5 歳であったと報告している。いずれにしても DHX より MEG さらに UEG の順に発症年齢は高くなるものと思われる。以上のごとく histiocytosis X は多彩な臨床像を示すにもかかわらず, 本例では肝, 脾臓, 骨髄などの臓器や皮膚における皮疹などのごとく異常が全くみられず, 初診時における病変は下顎骨のみに認められたにすぎなかったことから単発性骨好酸球肉芽腫と思われた。なお抗 S 100 蛋白抗体による PAP 標本で組織球が明瞭に観察された。S 100 蛋白は神経組織に特異的に存在する酸性蛋白で, histiocytosis X において増殖する組織球はすべてこの抗 S 100 蛋白抗体で免疫染色されることがあきらかとなり, histiocytosis X における免疫組織学的な安定したマーカーとして注目されている^{3,5)}。

Hartman¹¹⁾ は顎, 口腔症状を伴う histiocytosis X の頻度は 1,120 例中 114 例で約 10% であり, そのうち骨病変が顎骨のみに生じた好酸球肉芽腫は 60 例 53%, 2 部位あるいはそれ以上にわたって骨病変が認められた好酸球肉芽腫は 29 例 25% で, あわせて 78% を示し, 残りの 25 例が広範囲に生じた histiocytosis X であった。骨病変は頭蓋骨に最も多く発生し, 下顎骨が上顎骨の 3 倍の頻度であった。口腔の病変は 67% が顎骨の骨欠損であり, 33% が軟組織に生じたもので, その症状は腫脹ないし腫瘤が最も多く, ついで疼痛, 歯肉炎, 歯牙の弛緩動揺, 潰瘍, 治癒不全, 歯肉出血などの順であったと報じている。本例における軟組織の異常は, 歯肉および歯槽粘膜などに浮腫性の腫脹がみられたにすぎなかった。疼痛, 打診痛は軽度であったが, 乳臼歯の偏位および動揺が著

明であった。またX線写真では諸家の報告しているごとく、比較的境界明瞭なX線透過像を示し、歯槽部の骨が吸収して歯牙が浮遊歯の状態を呈していた。

histiocytosis X の原因や病態がいまだ不明な点が多く、浸潤細胞が異型性に乏しいため、その治療は理論的というより経験的にされている^{5,9)} のが現状のようで、外科的療法、放射線療法および化学療法などが単独に施されるか、あるいはそれらが併用されている。また病変が単発に骨のみに限局しているような場合、肉芽の自然吸収による治癒が無治療で期待できるともいわれている^{5,6)}。外科的療法および放射線療法は主として骨病変に適応され、前者では搔爬ないし切除が、後者ではX線、電子線などが用いられ、低線量照射で十分に有効であるといわれている^{5,9,12)}。化学療法は抗癌剤のメソトレキセート、ビンブラスチンや副腎皮質ステロイドホルモン剤のプレドニゾロンなどが主として使用され^{5,6,9,12)}、Letterere-Siwe 型や多発性の好酸球肉芽腫に対してはほとんど必須に投与されている^{5,6,9)}。また単発性あるいは孤発性の好酸球肉芽腫であっても再燃防止のため、あるいは症状が多発的に発現しうることがあるため、化学療法を併用した方が望ましいと思われる。しかし histiocytosis X に対する化学療法は total cell kill theory のような治療概念はあてはまらず、多剤大量投与は無意味であるといわれている⁵⁾。口腔症状を伴った histiocytosis X 114 例について記載した Hartman¹¹⁾によると搔爬ないし切除の外科的療法が42例と最も多く、また再発が最も少なかったとのことである。口腔外科領域で報告された histiocytosis X に対する治療法は骨病変が多いことから外科的療法が行われることが多く¹⁰⁻¹²⁾、本邦での報告¹³⁻²⁷⁾では、20例中13例と最も多数を占めていた。本例では初発部位の右側下顎骨に対しては、搔爬療法とリニヤックによる放射線療法を行い、つづいて再燃防止のため、ビンブラスチンとベタメサゾンの投与を施した。また再発した左側下顎骨に対しては、永久歯歯芽損傷を防止するため、放射線療法と化学療法の併用とし、さらに4年後に再発した側頭骨の病変に対しては全身的にも全く異常が認められなかったため、無治療で経過を観察したところ約1年後には自然治癒していた。

histiocytosis X の予後については従来より診断時の浸潤臓器の数を得点として予後判定を行う Lahey²⁸⁾ や Lucaya²⁹⁾ などの方法がとられていたが、最近ではこのスコアリングは意味がなく、肺、肝、骨髄の3主要臓器への浸潤有無により予後が決定されると訂正されている³⁰⁾。本例においてもこれら3臓器には全く異常が認められなかった。一般に Lettere-Siwe 型は死亡率が高いが、晩期の死亡はなく、治癒した症例は全く正常である。また多発性の好酸球肉芽腫は死亡例は少ないかわりに、難治例が多いようである。単発性の骨好酸球肉芽腫の予後はきわめてよい¹¹⁾ が、好酸球肉芽腫の経過は長

く、平均4から5年つづき、長いものでは10～15年を経るものもある^{2,3)} とのことから、単発型といえども長期間の経過観察が必要であると思われる。本例においても単発性の好酸球肉芽腫にかかわらず、初診より2年後に反対の下顎骨に、また4年後には側頭骨に再発をきたしている。このようなことから、治癒判定の時期はむずかしいが、恒松³⁾ は晩期死亡例がまれなことから化学療法の中止後5年経たものを治癒としている。いずれにしても長期の経過観察が必要であると思われる。しかし本邦の口腔外科領域における報告は3年以上経過を観察したものはみられないようである。本例では初診より約11年経過観察を行い、骨病変の消失より約5年を経ていることから治癒と判定した。

結 語

私たちは3歳女児の下顎骨に発生した好酸球肉芽腫に対して、外科的搔爬、放射線および抗癌剤などによる治療を施し、約11年の経過観察を行って、一応治癒と判定したので、経過の概要を報告した。

稿を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜りました恩師高橋庄二郎教授に感謝致します。また学会発表に際しまして、種々ご教示いただきました国立ガンセンター小児科医長大平睦郎先生にお礼申し上げます。

なお本論分の要旨は第138回日本口腔外科学会関東地方会（昭和62年6月、東京）において発表した。

引用文献

- 1) Lichtenstein, L.: Histiocytosis X; Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestations of single nosological entity. Arch Pathol 56: 84-102 1953.
- 2) Nezelef, C. and Basset, F.: Histiocytosis X histiogenetic arguments for a langer hans cell origin. Biomedicine 18: 365-371 1973.
- 3) 恒松由記子, 小出 亮, 他: Histiocytosis X. 病理と臨床 2: 35-45 1984.
- 4) Watanabe, S., Nakajima, T., et al.: T-zone histiocytes with S 100 protein. Development and distribution in human fet uses. Acta Pathol Jpn 33: 15-22 1983.
- 5) 恒松由記子, 小出 亮: histiocytosis X. 山村雄一, 杉村 隆監修: 図説臨床癌シリーズ, 小児の癌, 東京, 1987, 156-164頁.
- 6) 小出 亮, 田口信行: Histiocytosis X (いわゆる細網内皮症); 小児がん診断と治療の実際. 金原出版, 東京, 1978, 154-193頁.

- 7) Groopman, J.E. and Golde, D.W.: The histiocytic disorders: A pathophysiology analysis. *Ann Intern Med* 94: 95-107 1981.
- 8) 国立がんセンター: 全国骨主要患者登録一覧表, 昭和48~52年, 1975-1977.
- 9) 小出 亮, 恒松由記子, 他: Histiocytosis X — 自験34例からのアプローチ— 小児科 22: 665-675 1981.
- 10) Sigala, J.L., Silverman, S., et al.: Dental involvement in histiocytosis. *OS OM OP* 33: 42-48 1972.
- 11) Hartman, K.S. and Colonel, L.: Histiocytosis X: A review of 114 cases with oral involvement. *OS OM OP* 49: 38-54 1980.
- 12) Blevins, C.B., Dahlin, D.C., et al.: Oral and manifestations of histiocytosis X. *OS OM OP* 12: 473-483 1959.
- 13) 林 一, 木村友七, 他: 組織学的に下顎骨好酸球肉芽腫と診断され, 後に Hand-Schuller-Christian 病と考えられるに至った1症例. *日口腔会誌* 13: 68-74 1964.
- 14) 下里常弘, 杉村正仁, 他: 顎に主症状を有する Histiocytosis X の2症例. *日口腔会誌* 19: 924-934 1970.
- 15) 北山誠二, 永野彦磨, 他: 上下顎骨に発生した好酸球肉芽腫と思われる1例. *日口外誌* 34: 147-151 1971.
- 16) 宮里 修, 常葉信雄, 他: 口腔に発現した Histiocytosis X の3症例について. *日口腔会誌* 24: 298-306 1975.
- 17) 浅田洗一, 増尾勝巳, 他: 下顎関節突起部好酸球肉芽腫の1例. *日口外誌* 23: 689-691 1977.
- 18) 梶山 稔, 銅城将紘, 他: 口蓋—頸椎—腸骨部にみられた Histiocytosis X の1例. *日口外誌* 25: 165-174 1979.
- 19) 井上靖彦, 神野卓三, 他: 下顎骨に発現した好酸球肉芽腫の1症例. *日口腔会誌* 28: 477-482 1979.
- 20) 足立邦彦, 島田桂吉, 他: Histiocytosis X の1例並びに文献の考察. *日口腔会誌* 30: 134-143 1981.
- 21) 坂本晴彦, 朝倉昭人, 他: 9か月女児の下顎に生じた Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone) の1例. *日口外誌* 28: 143-148 1982.
- 22) 菱田市和, 三村 保, 他: 上顎骨に生じた好酸球肉芽腫の1例. *日口外誌* 28: 1173-1179 1982.
- 23) 早津良和, 安達弘高, 他: 下顎骨に発生した eosinophilic granuloma の2症例. *日口外誌* 28: 1254-1259 1982.
- 24) 遠藤盛孝, 石川好美, 他: 骨好酸球肉芽腫の3例. *日口外誌* 28: 1777-1787 1982.
- 25) 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1例. *日口外誌* 30: 891-896 1984.
- 26) 儀間 裕, 山城正宏, 他: 口腔および肺病変を呈し, 尿崩症を伴った Histiocytosis X の1症例. *日口腔会誌* 33: 467-473. 1984.
- 27) 鄭 哲理, 寺延 治, 他: 歯肉および頸部に主症状を呈した disseminated histiocytosis X の1例. *日口外誌* 33: 712-717 1987.
- 28) Lahey, M.E.: Prognosis in reticuloendotheliosis in children. *J Pediatr* 60: 664-671 1962.
- 29) Lucaya, J.: Histiocytosis X. *Am J Dis Child* 121: 289-295 1971.
- 30) Lahey, M.E.: Prognostic factors in Histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 3: 57-60 1981.