各種治療にもかかわらず再発を繰り返す Hand-Schüller-Christian 病の 1 例

鎌田 健一・尾古 俊哉*・衣川 良*
古森 孝英

A case of Hand-Schüller-Christian disease with a poor response to treatment

Ken'ichi KAMADA・Toshiya OKO*・Ryo KINUGAWA*
Takahide KOMORI

Abstract: We describe a 37-year-old woman with Hand-Schüller-Christian disease. She was given the diagnosis by a neurosurgeon because of diabetes insipidus and eosinophilic granuloma of the temporal bone. She subsequently had pain in the mandible. She was given a diagnosis of eosinophilic granuloma in the mandible by an oral surgeon. She underwent curettage of the tumor and received chemotherapy with vinblastine sulfate, etoposide, and prednisolone as well as radiotherapy. Despite treatment, the tumor repeatedly recurred. She was operated on nine times by neurosurgeons and twice by oral surgeons during the past 8 years. She is free of disease 20 months after the latest operation.

Key words: Hand-Schüller-Christian disease (Hand-Schüller-Christian 病), eosinophilic granuloma (好酸球肉芽腫), diabetes insipidus (尿崩症), Langerhans' cell granulomatosis (ランゲルハンス細胞性肉芽腫症)

緒 言

Hand-Schüller-Christian 病 (HSC) は、骨病変、特に頭蓋骨欠損、尿崩症、眼球突出を三主徴とする原因不明の組織球増殖性疾患である。HSC は、Letterer-Siwe 病、好酸球肉芽腫症とともに Histiocytosis X として包括されてきたが、最近の概念は、ランゲルハンス細胞性組織球症あるいはランゲルハンス細胞性肉芽腫症と変化してきている。

今回、Hand-Schüller-Christian 病と診断され発症より 8 年間で脳外科にて 9 回、当科にて 2 回の外科的処置および 2 度の化学療法、放射線療法を行うも再発を繰り返した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：37 歳、女性。

初 診：平成 9 年 6 月■日。

主 訴：下顎のびまん性疼痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：卵巣機能低下症により、estrogen 1 錠 (1.25mg) 内服中。

現病歴：平成 5 年 3 月に尿崩症を発症し、7 月に左側頭部に圧痛を伴う腫瘤の存在を自覚した。8 月某病院脳外科にて腫瘍摘出術が施行された (1 回目)。摘出物は茶褐色・ゼリー状であり、病理組織診断の結果より、好酸球肉芽腫と診断された。その後、12 月後頭骨に再発が認められ再手術 (2 回目) が行われた。平成 6 年 1 月、頭部全体に 6 MV-X 線 15Gy 照射されたが、12 月後頭骨、平成 7 年 5 月に右側頭骨での再発が認められ再手術 (3, 4 回目) が施行された。平成 7 年 7 月同院血液内科にて化学療法 (vinblastine sulfate 27mg iv + etoposide 50mg po + prednisolone 15mg po) が 6 クール行われた。その後、脳外科にて経過観察されていたが、平成 9 年 3 月下顎全体に疼痛が出現したため、近医歯科にて歯周炎との診断の下、刷掃指導を受けた。そ

神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座顎口腔機能学
(主任：古森孝英教授)

*恩賜財団済生会兵庫県病院歯科口腔外科
(主任：尾古俊哉医長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Kobe University School of Medicine (Chief: Prof.
Takahide Komori)

*Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial
Surgery, Saiseikai Hyogo-ken Hospital, Imperial
Gift Foundation Inc. (Chief: Toshiya Oko)

受付日：平成 13 年 4 月 20 日

写真1 初診時パノラマ X 線写真
両側下顎骨に多発性の透過像を認める。

写真2 CT 写真
両側下顎骨に多発性の
骨の吸収像を認める。

写真3 ^{99}Tc シン
チ写真
下顎骨全体およ
び後頭骨への異常
集積が認められる。

の直後の4月、左側頭骨での再発が認められたため、再手術が施行された(5回目)。退院後、同歯科でパノラマ X 線写真撮影したところ、下顎骨に境界不明瞭な透過像が多発性に認められたため、XXXXXXXXXX病院歯科口腔外科に紹介となった。

現 症：

全身所見；身長154cm，体重58kg 平成5年3月より尿崩症(尿量5～7ℓ/日)により desmopressin 0.05mg×2/日(点鼻)投与中。

口腔内所見；65167 に軽度の歯肉炎を認める以外に異常所見は認められなかった。

画像所見；パノラマ X 線写真(写真1)，CT 写真(写真2)にて両側下顎枝・下顎角，および「5」根尖部に辺縁不整な多数の骨吸収像が認められた。

RI 所見； ^{99}mTc 骨シンチによる両側下顎骨および後頭骨

表1 血液検査値

血液検査値	
WBC : $5.4 \times 10^3 / \mu\text{l}$	血液像
RBC : $379 \times 10^4 / \mu\text{l}$	好酸球 : 0.0%
Ht : 31.8%	好塩基球 : 0.9%
Hb : 9.8g/dl	好中球 : 69.0%
PLT : $33.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$	単球 : 2.0%
Na : 140mEq/ℓ	リンパ球 : 23.0%
K : 4.2mEq/ℓ	
Ca : 10.1mg/dl	尿検査
IP : 3.2mg/dl	PH : 6.5
ALP : 186 IU/ℓ	糖 : (－)
GOT : 22 IU/ℓ	蛋白 : (－)
GPT : 14 IU/ℓ	潜血 : (－)
BUN : 10.9mg/dl	ケトン体 : (－)
CRP : 0.0mg/dl	ビリルビン : (－)
	ウロビリノーゲン : (±)

図1 腫瘍発生部位
口腔外科手術①②
脳外科手術①～⑨

への集積が認められた。他の全身の骨には異常集積は認められなかった(写真3)。

臨床検査所見；血液検査，尿検査ともに異常所見は認められなかった。末梢血中の好酸球の増加は認められなかった(表1)。

臨床診断；下顎骨好酸球肉芽腫症の疑い。

治療および経過；右下顎歯槽部より生検を行い，病理組

図2 臨床経過

写真4

- a 下顎骨病理組織像 (H-E 染色, $\times 200$)
好酸球, 組織球様細胞巢のなかに肉芽組織を認める.
- b 頭蓋骨病理組織像 (H-E 染色, $\times 200$)
好酸球, 組織球様細胞を多数認める.

写真5

- a 下顎骨病理組織像 免疫染色 (S-100蛋白, $\times 200$)
組織球様細胞が染色されている.
- b 頭蓋骨病理組織像 免疫染色 (S-100蛋白, $\times 200$)

織診断は好酸球肉芽腫であった。脳外科主治医と治療法について検討した上で、平成9年7月■日、全身麻酔下にて腫瘍摘出術を施行した。両側臼歯部から前歯部の頬側歯肉に切開を加え、粘膜・骨膜を剥離すると複数の骨欠損部が認められ、白色肉芽様組織が充満していた。同組織を可及的に搔爬し、粗造な骨面を削除した。75|67は病巣搔爬の際に保存不可能と判断し抜歯した。腫瘍は右側オトガ

イ孔を含んでおり、また両側とも臼歯部で腫瘍と下歯槽神経との剥離が不可能であったため同部で下歯槽神経は切断した。術後経過観察中の平成9年11月および平成10年8月、当科でのRI検査にて判明していた後頭骨の腫瘍の増大が認められたため、脳外科にて再手術が行われた(6, 7回目)。引き続き経過観察を行っていた平成10年11月、左下顎枝に疼痛が出現した。CT写真にて同部位に骨吸収像が認められMRIにおいてもT2強調画像で高信号であったため、好酸球肉芽腫の再発と考え平成11年2月、左下顎角から下顎枝にかけて腫瘍摘出術を行った。腫瘍は前回と同様、白色肉芽様組織であり、病理組織診断の結果は好酸球肉芽腫であった。4月後頭骨での再発のため再手術(8回目)、5月には頭部全体および第1, 2, 3頸椎に6 MV-X線2 Gy $\times$ 15回(計30Gy)の照射が行われた。11月に右側頭骨での再発に対し、再手術が行われた(9回目)(図1)。

11月■日より2回目の化学療法が行われ、vinblastine sulfate 27mg iv+etoposide 50mg po+prednisolone 15mg poが6クール行われた(図2)。以後、CT, MRIでの経過観察を行っているが、平成13年7月現在、下顎骨において再発を疑う所見は認められず、頭蓋骨においても新たな病変は認められていない。尿崩症に関しては現在もdesmopressin点鼻により尿量は正常に保たれている。

病理組織学的所見：H-E 染色にて下顎骨病変、頭蓋病変ともに多数の好酸球および類円形の巨核を有する組織球様細胞の浸潤が認められたが、下顎骨病変は頭蓋骨病変に比べて肉芽組織が多く認められた (写真 4 a, b)。また免疫組織学的所見においては下顎骨病変、頭蓋病変ともに S-100 蛋白に陽性を示した (写真 5 a, b)。

考 察

Hand-Schüller-Christian 病は原因不明の組織球増殖性疾患であり、1893 年 Hand, 1915 年 Schüller, 1920 年 Christian が報告したことに始まる。1953 年 Lichtenstein によって組織球系細胞が主体となる増殖性の疾患が Histiocytosis X と包括された¹⁾。しかし、近年この組織球系細胞がランゲルハンス細胞由来であることが証明され、ランゲルハンス細胞性肉芽腫症²⁾あるいはランゲルハンス細胞性組織球症³⁾と概念が変化しつつある。それによると、好酸球肉芽腫で重要な浸潤細胞はランゲルハンス細胞であり、この細胞の機能異常により好酸球が誘導されたり、肉芽腫が形成されると考えられている⁴⁾。HSC は組織学的には好酸球肉芽腫と同一であり、多発性好酸球肉芽腫症のうち病変が眼窩内、下垂体に発生したものが HSC である。臨床的には、骨の好酸球肉芽腫、尿崩症、眼球突出が三主徴と呼ばれている。自験例は 8 年前より尿崩症を発症しており、頭蓋および下顎骨の好酸球肉芽腫症と併せて、HSC と診断された。

HSC の病理組織学的所見は、H-E 染色では、巨核を有する組織球様細胞 (ランゲルハンス細胞) の増殖と、種々の程度の好酸球の浸潤がみられる。またランゲルハンス細胞は、免疫染色で S-100 蛋白に陽性を示す⁵⁾。自験例では頭蓋からの摘出物はいずれも S-100 蛋白陽性の組織球様細胞と好酸球の浸潤からなっていたが、下顎骨からの摘出物では部位により肉芽組織の増生と一部線維化も認められ病期の違いが示唆された。

多発性に発生する好酸球肉芽腫に対しては、外科的処置、放射線療法、化学療法が併用されている。化学療法としては従来よりステロイドを中心に行われており、抗悪性腫瘍剤としては methotrexate, vinblastine sulfate, etoposide (VP16) が有効性が高いとされている⁶⁾。また最近では化学療法無効例には免疫抑制療法が試みられている⁷⁾。自験例では prednisolone を中心として vinblastine sulfate, etoposide を使用したが、その後も再発を繰り返した。放射線療法は低線量が良いとされ、高線量の照射は組織の破壊をきたし、結果として治癒が遅れるとされている⁸⁾。しかし自験例では低線量 2 回の照射にもかかわらず再発をきたした。自験例では好酸球肉芽腫と診断が得られた時点で脳外科主治医と治療方針について検討した。その要旨は、

①頭部に関しては化学療法、放射線療法後も再発が認められている。②顎骨の好酸球肉芽腫に対しては外科的処置の成績が良い^{9, 10)}。③十分摘出可能な範囲である。以上より口腔外科的には外科的処置を選択した。しかし結果的には当科でも 2 度目の手術を行った。HSC は慢性の経過をとり再発をきたすことが多いようである¹¹⁾。病理組織学的には同一であっても、単発性好酸球肉芽腫とは異なった特徴を有しているのかも知れない。現在のところ頭蓋骨、下顎骨において新たな病変は認めていないが、これまでの経過からすると厳重な経過観察が必要である。今後 HSC を含めた好酸球肉芽腫の病態、原因などがさらに解明され、確実な治療法が確立されることが望まれる。

この論文の要旨は第 45 回日本口腔外科学会総会 (平成 12 年 10 月 10 日 幕張メッセ) において発表した。

謝辞

本症例の治療にあたり御助言、御協力いただきました市立加古川市民病院脳神経外科 富田博之先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Lichtenstein, L.: Histiocytosis X. Arch Pathol 56: 84-102 1953.
- 2) Lieberman, P.H., Jones, C.R., et al.: Langerhans cell (Eosinophilic) granulomatosis. Am J Surg Pathol 20: 519-552 1996.
- 3) The writing group of the Histiocyte society: Histiocytosis syndrome in children. Lancet 1: 208-209 1987.
- 4) 島崎千尋, 中川雅夫: Hand-Schüller-Christian 症候群. 別冊日本臨床 22: 376-379 1998.
- 5) 佐藤雄一, 中島 孝, 他: 組織球の新しいマーカーとしての S100 蛋白. 医学のあゆみ 119: 535-539 1981.
- 6) Ladish, S. and Gardner, H.: Treatment of Langerhans cell histiocytosis-evaluation and current approaches. Br J Cancer 70 (Suppl. 23): S41-S46 1994.
- 7) Minkov, M., Grois, N., et al.: Cyclosporine A therapy for multisystem Langerhans cell histiocytosis. Med Pediatr Oncol 33: 482-485 1999.
- 8) Richter, M.D. and D'Angio, G.J.: The role of radiation therapy in the management of children with histiocytosis X. Am J Pediatr Hematol Oncol 3: 161-163 1981.
- 9) 足立邦彦, 島田桂吉, 他: Histiocytosis X の一例並びに文献の考察. 口科誌 30: 134-143 1980.
- 10) 杉本圭介, 光 永子, 他: 下顎骨、頭蓋骨および腸骨に発症した Hand-Schüller-Christian 病の 1 例. 日口外誌 47: 536-539 2001.
- 11) 恒松由記子, 小出 亮, 他: Histiocytosis X. 病理と臨床 2: 35-45 1984.