多発型 Langerhans cell histiocytosis の 1 例

東 雅之・玉谷哲也・茂木勝美
内田大亮・大江 剛・佐藤光信

A case of multifocal Langerhans' cell histiocytosis

AZUMA Masayuki・TAMATANI Tetsuya・MOTEGI Katsumi
UCHIDA Daisuke・OHE Gou・SATO Mitsunobu

Abstract: In 1973, Nezelof et al. reported that the lesion cells in histiocytosis X represented either local or disseminated proliferation of Langerhans' cells. Therefore, the name of this disease has been changed from histiocytosis X to Langerhans' cell histiocytosis (LCH). Recently, we encountered a patient harboring a solitary LCH lesion in the mandible. Approximately 1 year after segmental resection of the mandible, disease recurred in the same region. To treat the recurrent lesion, radiotherapy was employed. In addition, LCH lesions were detected in the 12th thoracic vertebra by bone scintigraphy, radiography, computed tomographic scan, and magnetic resonance imaging. This lesion was orthopedically treated. Thirteen months after treatment, neither recurrence nor emergence of new lesions has been detected.

Key words: Langerhans' cell histiocytosis (Langerhans' cell histiocytosis), prognostic factors (予後因子)

緒 言

好酸球肉芽腫を含む histiocytosis X はランゲルハンス細胞の増殖であることから、近年 Langerhans cell histiocytosis (LCH) と呼ばれている¹⁾。顎骨に局限した単発性 LCH に対する治療法としては、外科的切除術あるいは搔爬術が主体であり、一般に予後良好とされているが、同時多発性あるいは多発型に移行する LCH も報告されている²⁾。今回われわれは、下顎骨に発症した LCH の治療の約 1 年後に、第 12 胸椎に LCH の発症を認めた症例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：32 歳，男性。

初 診：平成 12 年 8 月 〇〇。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 11 年 8 月頃、右側下顎部に腫脹と疼痛を認めたため近歯科医院を受診し、「8」の抜歯を受けた。しか

し抜歯後も症状の改善をみることなく経過していたが、さらなる精査・加療をすることなく放置していた。平成 12 年 2 月頃より再度右側下顎部から側頭部にかけて疼痛と腫脹を認めるようになったため、精査・加療を希望し当科に紹介された。

全身所見：特記事項なし。

局所所見：右側下顎大臼歯部頬側歯肉から歯肉頬移行部さらに頬部皮膚に腫脹と圧痛が認められた。また、「7」遠心部歯肉の圧迫により歯頸部より膿汁様滲出液の流出が観察された。

血液検査所見：GPT (67IU/ml) と CRP (0.3mg/ml) の軽度の上昇を認める以外、異常所見はみられなかった。

画像所見：X 線写真 (写真 1) および CT 写真 (写真 2) により、「6」遠心根から下顎枝にかけて、頬舌的に広範囲で境界が比較的明瞭な X 線透過性病変が確認された。とくに頬側と舌側の皮質骨は菲薄化し、顎骨内病変は軟組織との連続性も認められた。なお、平成 11 年 8 月に「8」の抜歯をうけていることから、本病変は同部位からの感染巣の進展も考慮された。

臨床診断：下顎骨腫瘍あるいは骨髓炎の疑い。

処置および経過：平成 12 年 8 月 〇〇 右側下顎大臼歯部の病変より生検を施行した。生検時の所見として、歯肉骨膜弁を形成した際「8—6」相当部の頬側に骨欠損がみられ、

徳島大学歯学部口腔外科学第二講座
(主任：佐藤光信教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokushima University School of Dentistry
(Chief: Prof. SATO Mitsunobu)

受付日：2002 年 11 月 21 日

採択日：2003 年 5 月 27 日

写真1 初診時パノラマ (A) および P→A (B) 写真

右側下顎大白歯部に境界比較の明瞭な X 線透過像 (矢印) を認めた。

写真2 初診時 CT 像

頬舌的に広範囲な病変 (矢印) を認めた。また、顎骨内病変と周囲軟組織との連続性も示唆された。

写真3 生検標本の病理組織像

A: 病理組織像 (H-E 染色, ×100).
B: 核の切れ込みを認める (矢印) (H-E 染色, ×400).
C: 組織球様細胞は S-100 蛋白陽性所見を示した (免疫組織化学染色, ×200).

内部には透明な内容液と比較的肥厚した囊胞様組織が観察された。その組織の一部を採取し病理組織検体とした。その結果、病理組織学的には腎形あるいはコーヒー豆状の核形を示す組織球様細胞の増殖がみられ、増殖細胞にはコーヒー豆様

の切れ込みを伴った核も散見された。また本病変内には巨細胞やリンパ球、好酸球の浸潤も認められた。さらに免疫組織化学的検索より、増殖細胞はランゲルハンス細胞のマーカーの1つである S-100 蛋白陽性を示した (写真3)。以上より病理組織学的に本病変は LCH と診断された。本病変の治療は、病変の増大により病変部の下顎骨が菲薄化していることより、搔爬術では術後の病的骨折が危惧されたため、同年8月、下顎骨区域切除術と腸骨移植術を施行した。下顎骨切除範囲は「6」の近心根から下顎孔やや上方とした。そして頬舌的に皮質骨の消失がみられたため、周囲軟組織も切除した。下顎骨区域切除後、腸骨を採取し下顎骨欠損部に移植しチタンプレートにて固定した。術後経過は良好で10月退院した。なお術後の8月に行った全身骨シンチグラフィーでは、右側下顎骨の手術部位に一致して集積像が認められた。しかし同様の集積像は手術後にもしばしば観察されることもあり、本集積像が病変の残存を示すものか術後の変化を示すものか断定は困難であった。一方、他の全身部位には異常集積像はみられなかった (写真4A)。なお、右側腸骨部への集積については、

左右腸骨全体に集積がみられたため特徴像とは考えなかった。以後外来にて経過観察していたが、術後約1年経過した平成13年8月、X線所見上からも移植した腸骨と下顎骨の骨癒合状態は良好であったため、平成13年8月入院し、前回手術時に用いたプレートの除去術を施行した。そして手術時に前方部プレート周囲に肉芽組織を認めたため、これを切除し病理組織検査を行い LCH と診断された。このため再度全身骨シンチグラフィーを施行したところ、下顎骨以外にも第12胸椎と第5腰椎に異常集積像を認めた (写真4B)。これらの異常集積部位のうち第12胸椎に関しては、本学医学部附属病院整形外科での単純 X 線、CT、MRI 検査より、椎体の軽度の扁平化と溶骨性骨破壊が認められたため LCH と診断された (写真5A, B, C)。なお、第5腰椎については単純 X 線にて溶骨性変化を認めなかったため、LCH の可能性は否定された。そこで下顎骨病変に対しては本学医学部附属病院放射線科にて50Gyの放射線外照射を行った。また第12胸椎病変については骨折をきたす恐れがあるとのことで、整形外科においてギプス固定を行うと同時に病変摘出術と再建術が予定された。しかし整形

写真4 全身骨シンチグラフィー

A: 平成12年8月23日撮像, 下顎骨(矢印)に異常集積を認めた。

B: 平成13年9月14日撮像, 下顎骨と第12胸椎, 第5腰椎(矢印)に異常集積を認めた。

写真5 第12胸椎の画像所見

単純X線(A), CT(B), MRI-T2強調画像(C)像

第12胸椎の軽度の扁平化と溶骨性骨破壊が確認された。

外科での経過観察中にX線上の溶骨性変化に改善を認め、また骨シンチグラフィーでも集積の低下がみられてきたため、手術を中止しソフトコルセットでの固定にて対処することとなった。そして平成13年10月当科退院し、以後外来にて経過観察とした。現在まで1年2か月経過しているが、単純X線ならびにCT・MRI検査さらに全身骨シンチグラフィーにて下顎骨と第12胸椎および第5腰椎での溶骨性変化や異常集積像の増強は観察されず、また他部位での新病変の出現も認めていない。

考 察

1953年 Lichtenstein³⁾ は、脾臓やリンパ節などの網内系に発症する疾患の総称として histiocytosis X という病名を提唱した。そのなかで彼は Letterer-Siwe disease (LSD), Hand-Schüller-Christian disease (HSCD) および eosinophilic granuloma (EG) は、基本的には同一の原因により発症したものであり、それぞれの疾患において症状

が異なるのは発症段階の違いによるものであることを提唱した。そして1973年 Nezelof ら⁴⁾ により, histiocytosis X の病変は骨髓中の抗原提示細胞である樹状細胞(ランゲルハンス細胞)の局所的あるいは播種の増殖であることが報告され, これに伴い histiocytosis X を LCH と呼ぶことが提唱された。一方 Lieberman⁵⁾ は, Langerhans cell granulomatosis (LCG) の名称を提唱している。さらに Histiocytosis Society の Writing Group¹⁾ は histiocytosis 症候群の概念を報告し, LCH からなる Class I とランゲルハンス細胞以外の単核貪食細胞の histiocytosis である Class II および悪性組織球腫などの悪性 histiocytosis 疾患である Class III に分類することを推奨している。最近さらに Groopman⁶⁾ は, 単発性 EG を unifocal LCG, 多発性 EG および HSCD を multifocal LCG, そして LSD を悪性 histiocytosis 疾患として扱っている。したがって今なお統一された分類法は確立されていないが, 上記疾患分類にしたがえば本症例は Class I あるいは multifocal LCG と考えることができる。

本疾患の治療法については, 本疾患の病因が明らかでないことから未だ不

確定な部分が多い。しかし一般的には外科療法, 化学療法, ステロイド療法, 放射線療法が用いられている。文献的には手術による病巣の除去が骨の修復機転を促進させる⁷⁾ との報告があることから搔爬術が推奨されるが, 本症例においては搔爬術では術後の病的骨折が危惧されたため, 区域切除術と腸骨移植術を選択した。また再発時の病変に対してはその広がり of 把握が不確実であることから, 放射線治療を施行した。照射線量に関しては本疾患の放射線に対する感受性が高いため, 少量の放射線照射で局所制御可能であることが報告されている⁸⁾ が, 病巣の大きさや再発症例および治療方針によって線量にばらつきがあり, Greenberger ら⁹⁾ は本症例に用いた線量とほぼ等しい45 Gy を使用した症例も報告している。このように照射線量については現在明確な基準はない。

Richter ら¹⁰⁾ は, 病変が外科的アプローチにより機能障害をきたしやすい脊髄などに発症した場合, 放射線治療の有効性を報告しているが, われわれの症例においては第12

胸椎に対して積極的治療は行わなかった。この理由としては、病変に改善傾向がみられたこと以外に、無治療を含め種々ある治療法のうち、どの治療法を選択しても治療成績に差を認めない¹¹⁾ ことがあるためである。

本症例のように、単発性 LCH 病変が多発型に進展する原因は不明である。しかし再発や多発型へと進展する予測因子として、1. 発症年齢が骨成長完成期を超えている¹²⁾、2. 初回化学療法に対する反応性が悪い¹³⁾、3. 細胞増殖能のマーカーである Ki-67 陽性細胞数が多い¹⁴⁾、4. 核の切れ込みを示す形態的特徴を有する¹⁵⁾、5. 染色体 1p, 5, 6, 7, 9, 16, 17, 22q に存在する遺伝子の欠失が多く認められる¹⁶⁾、6. 喫煙習慣がある¹⁷⁾ などがあげられている。これらの項目のうち、1, 4, 6, については、特別な検査を必要としないことから簡便な予測因子と考えられる。本症例においても、1, 4, 6 の項目は該当したことから、予測因子としての有用性が期待される。

本症例は初診時には単発性病変であったが、13か月後に多発性病変へ進行した。通常、本疾患の多発化は発症から1年以内に生じることから¹⁸⁾、本症例においても、多発性病変の出現を考慮した長期の経過観察が必要と考える。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理学的診断に関してご意見を賜りました徳島大学歯学部口腔病理学講座 林 良夫教授ならびに本症例の治療に際しまして多大なるご協力を賜りました徳島大学医学部整形外科西良浩一先生に感謝致します。

引用文献

- 1) Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 24: 208-209 1987.
- 2) 今井 大, 松田幹夫: リンパ節の病理. 小島 瑞編集, 文光堂, 東京, 1985, 92-95頁.
- 3) Lichtenstein, L.: Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer Siwe disease" and "Schüller-Christian disease" as related manifestations of a single nasologic entity. *Arch Pathol* 56: 84-102 1953.
- 4) Nezelof, C., Basset, F., et al.: Histiocytosis X; histiogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 18: 365-371 1973.

- 5) Lieberman, P.H.: Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. *J Invest Dermatol* 75: 71-72 1980.
- 6) Groopman, J.E.: Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. In: *Cecil Textbook of Medicine*. 19th Ed, W.B. Saunderson, Philadelphia, 1992, p963-965.
- 7) Lahey, M.E.: Histiocytosis X. *J Pediatr* 87: 184-189 1975.
- 8) Womer, B.R., Raney, R.B.Jr., et al.: Healing rates of treated and untreated bone lesions in histiocytosis X. *Pediatrics* 76: 286-288 1985.
- 9) Greenberger, J.S., Crocker, A.C., et al.: Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis. *Medicine* 60: 311-338 1981.
- 10) Richter, P.M. 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.
- 11) Ardekian, L., Peled, M., et al.: Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 87: 238-242 1999.
- 12) Plasschaert, F., Craig, C., et al.: Eosinophilic granuloma. A different behaviour in children than in adults. *J Bone Joint Surg Br* 84: 870-872 2002.
- 13) Minkov, M., Grois, N., et al.: Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 39: 581-585 2002.
- 14) Bartnick, A., Friedrich, R.E., et al.: Oral Langerhans cell histiocytosis. *J Craniomaxillofac Surg* 30: 91-96 2002.
- 15) Itoh, H., Hinoura, Y., et al.: Cytology of primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis with a malignant phenotype. A case report. *Acta Cytol* 46: 731-734 2002.
- 16) Murakami, I., Gogusev, J., et al.: Detection of molecular cytogenetic aberrations in langerhans cell histiocytosis of bone. *Hum Pathol* 33: 555-560 2002.
- 17) 須藤晃彦, 橋本俊夫, 他: 禁煙により肺病変のみならず下顎骨病変も改善した好酸球性肉芽腫症の1例. *日呼会誌* 40: 326-330 2002.
- 18) 野崎美和子, 村上優子, 他: 好酸球性肉芽腫の放射線治療例の検討. *小児がん* 35: 33-37 1998.