

症例 皮下腫脹および皮疹で発症したランゲルハンス細胞組織球症の2例

久保田真理¹⁾ 近藤梨恵子¹⁾ 谷口多嘉子¹⁾ 七條 光市¹⁾
松下 正民¹⁾ 高橋 昭良¹⁾ 生越 剛司¹⁾ 渡邊 力¹⁾
中津 忠則¹⁾ 三宅 一²⁾ 町田 未央³⁾ 浦野 芳夫³⁾
岩崎 英隆⁴⁾ 山下 理子⁵⁾ 藤井 義幸⁵⁾ 岸 彰⁶⁾

- 1) 徳島赤十字病院 小児科
- 2) 徳島赤十字病院 脳神経外科
- 3) 徳島赤十字病院 皮膚科
- 4) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科
- 5) 徳島赤十字病院 病理部
- 6) 岸医院

要 旨

ランゲルハンス細胞組織球症とは皮膚、骨、リンパ節など様々な臓器に抗原提示細胞の一つであるランゲルハンス細胞が単クローン性に集積、増殖し、組織障害をきたす疾患である。臨床症状や治療効果を予想しがたく、幼少児では治療に難渋する。最近、原因遺伝子が解明されつつあり腫瘍性疾患であることが有力となっている。我々は、皮下腫脹および皮疹で発症し診断に至ったランゲルハンス細胞組織球症の2例を経験した。初期治療に反応はよく、現在のところ明らかな再発は認めていない。しかし、晩期合併症として中枢神経病変があげられていること、数年を経て再発するという報告もあり、慎重な経過観察を続けている。

キーワード：ランゲルハンス細胞組織球症，皮下腫脹，皮疹

はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症：Langerhans cell histiocytosis (LCH)とは、皮膚、骨、リンパ節、軟部組織、肝、脾、肺、下垂体、骨髄、胸腺などに抗原提示細胞の一つであるランゲルハンス細胞が単クローン性に集積、増殖し、その結果として抗原提示機能が働き組織障害をきたす疾患である。臨床症状や治療効果を予想しがたく、幼少児では治療に難渋する。最近、原因遺伝子が解明されつつあり、腫瘍性疾患であることが有力となっている¹⁾。我々は、皮下腫脹および皮疹で発症したランゲルハンス細胞組織球症の2例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例 1

患 者：1歳4ヶ月，男児

主 訴：発熱，皮疹

現病歴：200X年2月，上気道炎に罹患後，出血斑様の皮疹が出現し近医を受診した。出血斑様の皮疹が徐々に増悪したため当科に紹介された。出血傾向はなし，一旦解熱したが発疹は消褪せず，発熱・上気道炎症の再燃とともに皮疹が増悪し，再度受診した。以前よりみられていた頭皮の脂漏性湿疹は悪化していた。LCHの皮疹が疑われ，精査のため入院となった。

周産期歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：

体温38.6℃と発熱を認め脈拍103/min，意識は清明で神経所見異常なし，眼結膜に貧血・黄疸なし，右有意に耳漏を認めた。体表リンパ節は触知せず，胸部に異常なし，腹部はやや膨満，軟で肝脾腫は認めなかった。

皮膚所見として頭部は膜様鱗屑を付着する湿疹病変で背部・胸部・両下腹部に粟粒大までの正常皮膚色か

ら紅褐色の扁平丘疹を多数認め、一部は痂皮が付着していた（図1）。

入院時検査所見：

血液検査では白血球，CRP，赤沈など炎症反応の上昇を認める。凝固系には異常なし。また，LCHの病勢を示すといわれている可溶性IL2レセプターの上昇を認めた（表1）。

画像検査：

胸部レントゲンでは心胸郭比45%で両側肺門部の気

管支陰影増強が認められた（図2）。頭部レントゲンでは明らかな異常はなかった（図3）。骨シンチ（Tc-99mHMDP）では骨に異常集積は認めなかった（図4）。頭胸腹骨盤部CTでは骨・肺・縦隔・腹部に異常所見を認めなかった（図5）。頭部MRIでは右放線冠にT2WIで高信号，T1WI・FLAIR・DWIで低信号を呈する小さな結節状の構造を認めたが病的意義ははっきりしなかった。視床下部・下垂体・松果体には異常所見を認めなかった（図6）。



図1 皮膚所見

表1 血液検査（症例1）

| 末梢血： | | 血液化学： | |
|-------|--------------------------|----------------------------|------------|
| Hb | 10.5 g/dl | T-bil | 0.4 mg/dl |
| RBC | 427x10 ⁴ /μl | AST | 45 U/L |
| WBC | 14,340 /μl | ALT | 12 U/L |
| neu | 36.7 % | LDH | 405 U/L |
| bas | 0.3 % | CK | 106 U/L |
| mon | 7.3 % | BUN | 6 mg/dl |
| eos | 0.3 % | Cr | 0.21 mg/dl |
| lymph | 55.4 % | Na | 137 mEq/l |
| Plt | 26.3x10 ⁴ /μl | K | 4.3 mEq/l |
| 血液凝固： | | Cl | 103 mEq/l |
| PT | 102 % | CRP | 1.56 mg/dl |
| APTT | 43.2 秒 | 血中β ₂ マイクログロブリン | 2.4 μg/ml |
| Fib | 305 mg/dl | 可溶性IL2レセプター | 2,028 U/ml |
| ESR | 54 mm/hr | | |



図2 胸部レントゲン（症例1）



図3 頭部レントゲン (症例1)

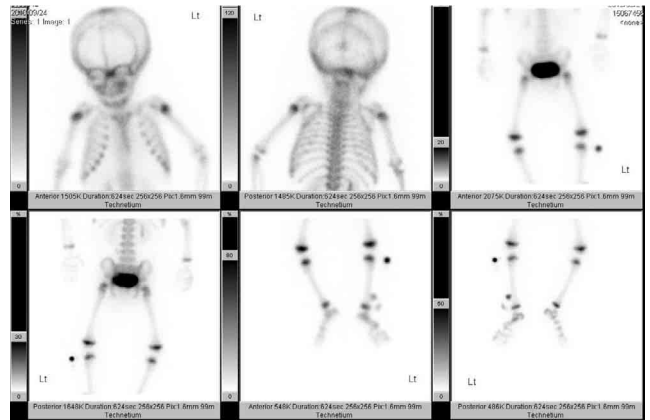
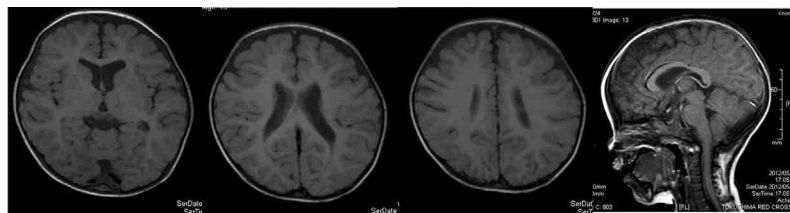


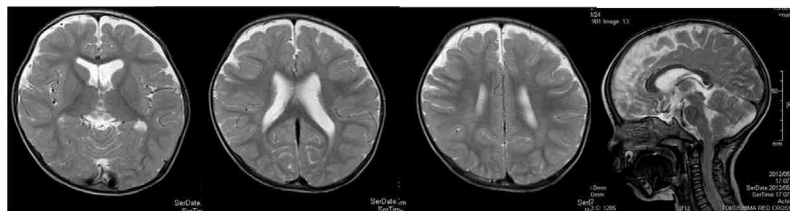
図4 骨シンチ *Tc-99mHMDP*



図5 頭胸腹骨盤部CT (症例1)



T1 強調画像



T2 強調画像

図6 頭部MRI (症例1)

入院後経過：

輸液と抗生剤の点滴で治療を開始した。入院後は解熱し、体幹の発疹も改善してきた印象であった。耳漏を認め、以前より中耳炎も繰り返していたため、耳鼻科に紹介、左滲出性中耳炎と右外耳道炎の診断であった。皮膚科にも紹介し施行した体幹の皮疹の生検（図7）で表皮には parakeratosis があり、真皮浅層を中心にコーヒー豆様の核溝と薄いクロマチンを有する小型リンパ球様細胞が増殖しており、免疫学的にこれらの細胞は CD1a+, S-100 protein+ で、ランゲルハンス細胞組織球症として矛盾しない所見であり LCH と確定診断した。

頭皮の脂漏性湿疹、体幹の出血斑様皮疹、外耳道炎はすべて LCH による皮膚病変と考えられた。また、病型としては全身 CT や骨シンチでは骨病変や肝脾腫、リンパ節浸潤はなく、皮膚限局型で単一臓器 (Single-System)、多病変 (Multi-Site)、SM 型と考えられた。皮膚限局型は予後良好とされているが、①2

歳未満発症例は多臓器多病変型への移行が多いこと
②本症例では頭皮に多く頭蓋骨浸潤が懸念されること
③進行度と関連する可溶性 IL-2 受容体抗体が高いことより JLSG-02 protocol 特殊な病型 SpecialC (VBL, PSL, MTX, 6MP) を用いて治療開始した。初回治療のみ入院で行い、その後は外来通院で治療を行っている。

感冒とともに皮疹の増悪、可溶性 IL-2 受容体抗体の増加を認めるが、治療終了から3ヶ月の時点で皮膚病変はほぼ消失している（図8）。

症例 2

患者：7歳5ヶ月、女兒

主訴：左こめかみの痛みと腫れ

現病歴：20XX年1月頃より左眉毛外側部に痛みが出現した。皮下出血が疑われ、当院皮膚科に紹介となった。頭部レントゲンとエコーより骨欠損を認め、LCH

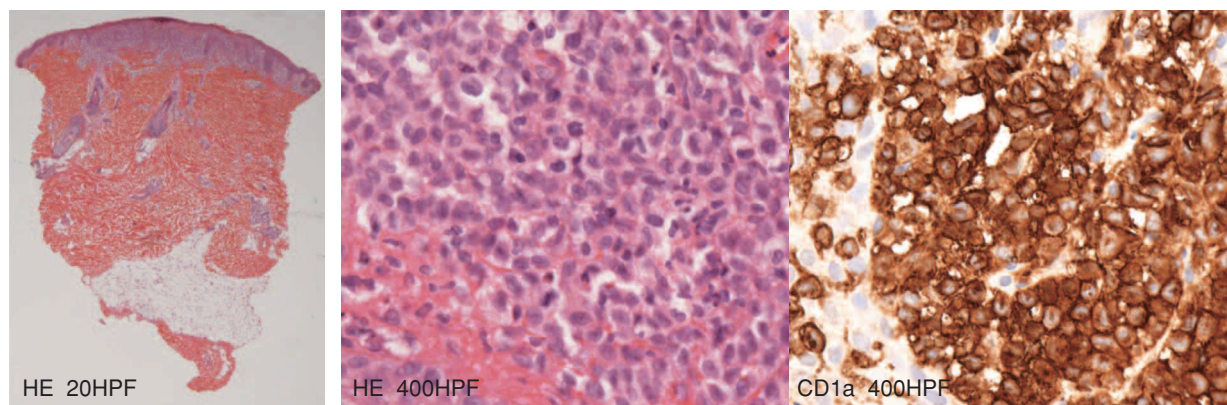


図7 症例1 病理所見（症例1）



図8 皮膚所見（退院後）

が疑われ脳神経外科に紹介となり、骨腫瘍摘出術のため入院した。

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：

意識は清明で神経所見異常なし、眼結膜に貧血・黄疸なし、頸部リンパ節腫脹なし、胸部に異常なし、腹部はやや膨満、軟で肝脾腫なし、皮疹は認めなかった。左眉毛外側部に径25mm×25mmで皮膚表面は正常、弾性軟の中心をもつ圧痛のある腫瘤を認めた。

入院時検査所見：血液検査では異常を認めなかった(表2)。胸部レントゲンでは心胸郭比は45%で肺野に明らかな異常を認めなかった(図9)。頭部レントゲンでは左前頭部に骨融解像を認め(図10)、CTでも同部位、左前頭骨に骨条件にて辺縁に骨硬化を伴わない溶骨性病変を認め、病変は9×18mm程で内部は不均一な low density で一部眼窩内に進展していた(図11)。

入院後経過：

全身の骨のレントゲンで他の骨病変の検索を行ったがその他の病変は認めなかった。手術で摘出した組織(図12)ではヘモジデリン沈着を伴って多核巨核球、リンパ球、好酸球、免疫染色でCD1a+、S100protein+の組織球の浸潤を認めLCHと確定診断した。病型は単一臓器(Single-System)、単病変(Single-Site)、SS型と診断し、術後は化学療法などは施行せず経過観察としている。本疾患では治療効果判定において3D-CTの有用性が報告されており²⁾、骨欠損は徐々に修復さ

れてきており(図13)、術後2年を経過しているが現在のところ再発は認めていない。

中枢性尿崩症、中枢神経変性疾患といった中枢神経病変がとくに側頭骨、眼窩、顔面骨などに病変を示す例に多いとされており³⁾、MRIなどで定期的に経過観察しているが現在のところ再燃はしていない。

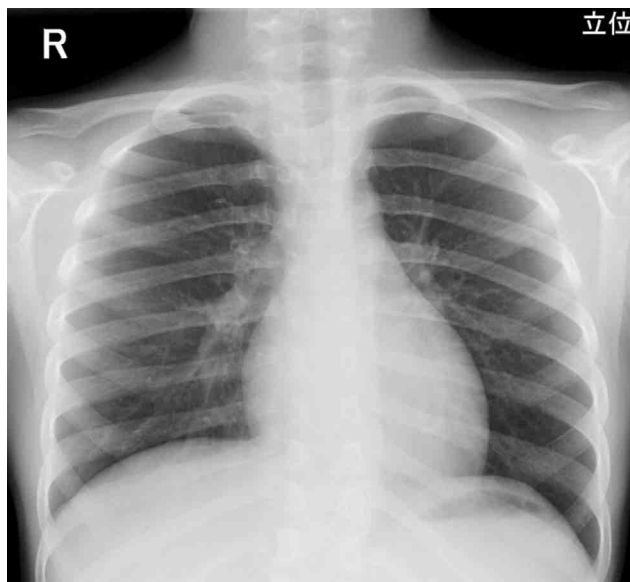


図9 胸部レントゲン(症例2)

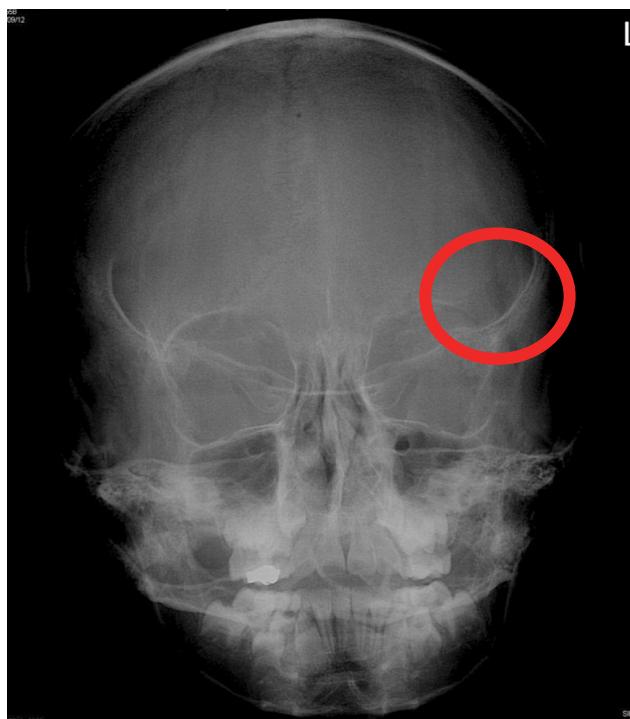


図10 頭部レントゲン(症例2)

表2 血液検査(症例2)

| 末梢血： | | 血液化学： | |
|-------|--------------------------|-------|------------|
| Hb | 11.4 g/dl | T-bil | 0.6 mg/dl |
| RBC | 438x10 ⁴ /μl | AST | 20 U/L |
| WBC | 6,650 /μl | ALT | 8 U/L |
| neu | 58.7 % | LDH | 178 U/L |
| bas | 0.5 % | Cr | 0.42 mg/dl |
| mon | 3.6 % | Na | 140 mEq/l |
| eos | 1.4 % | K | 3.9 mEq/l |
| lymph | 35.8 % | Cl | 106 mEq/l |
| Plt | 29.1x10 ⁴ /μl | CRP | 0.08 mg/dl |
| 血液凝固： | | | |
| PT | 89 % | | |
| APTT | 36.6 秒 | | |
| Fib | 261 mg/dl | | |

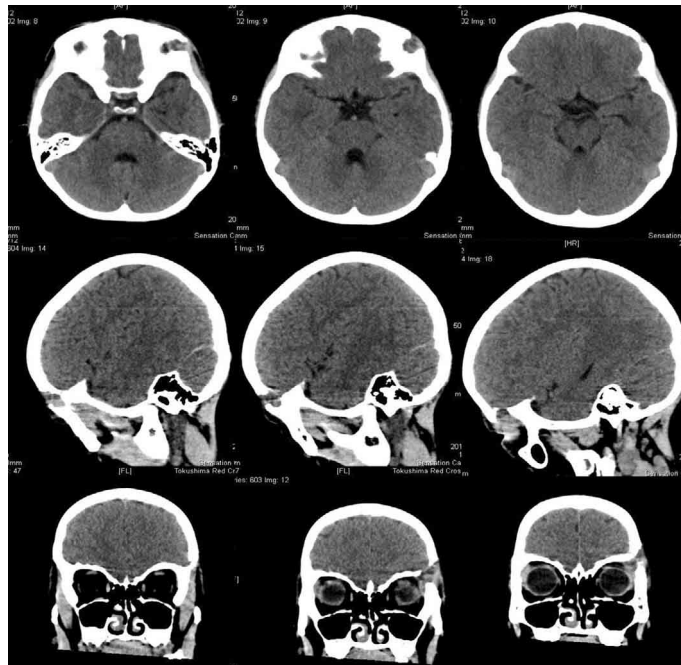


図11 頭部 CT (症例 2)

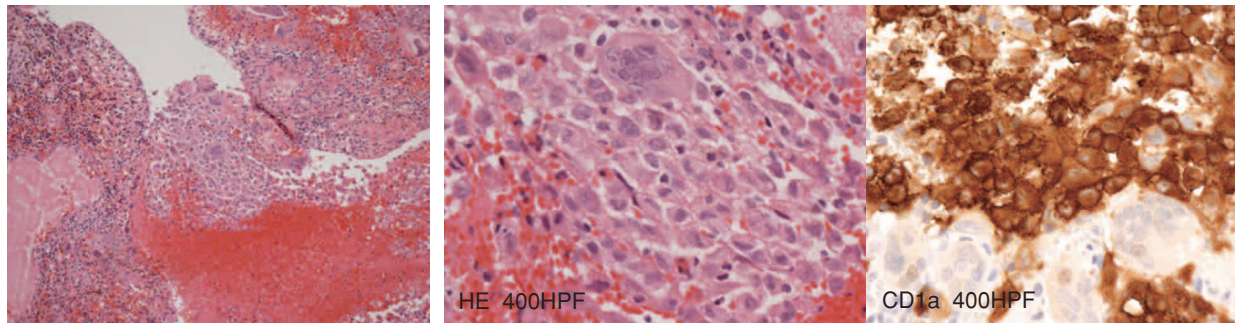


図12 病理所見 (症例 2)

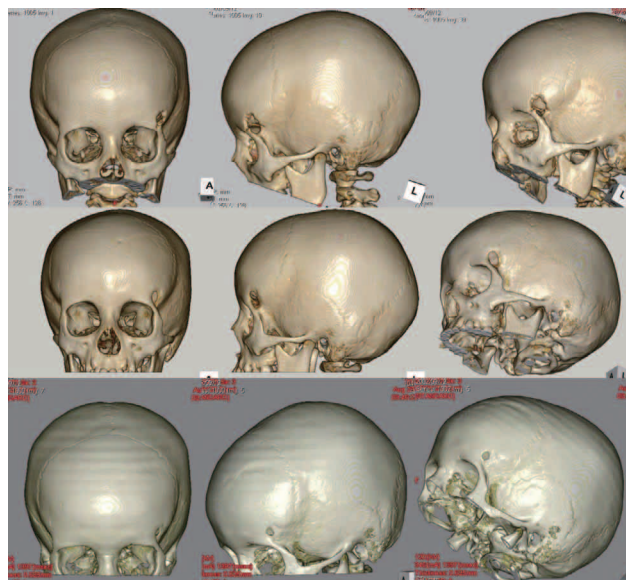


図13 頭部 3D-CT

LCHの初発症状としては皮疹や骨の腫脹、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫といった症状が多い。本疾患に特異的な症状はなく、症状が出そろうまでに時間がかかることもあり、難治性の皮疹や中耳炎から本症を疑うことが重要である。

LCHの治療目標は適切な治療介入による生存率の向上、および再燃率の低下である。症状再燃後も既存の治療に反応はよいため、安易に治療を強化することはすすめられていないが、再燃後に急速に進行し致死経過をたどる例もあり、治療抵抗例に対する治療法の確立が望まれる⁴⁾。

再燃は多臓器型LCHに多くみられており、2症例とも単一臓器の病変であり初期治療への反応はよく予後は良好と思われる。しかし、症例1では感冒とともに皮疹の再燃がみられていることや可溶性IL2-Rが1,000U/ml以上で推移していること、乳児の皮疹は多臓器型の初期症状のことがあるため注意が必要である^{4), 5)}。

最近、重篤なLCH晩期障害として中枢神経変性疾患が注目を浴びており、小児期に発症したLCHの原病変が寛解したのち、数年を経て発症することが多く、成人になって発症することもある^{5), 6)}。また、脊髄・小脳変性疾患として取り扱われてきた症例の中にLCHの既往があったとの報告もある⁷⁾。早期診断には脳MRIが有用で、神経症状の発現と進行防止対策のため慎重な経過観察が必要である。2症例とも長期的に経過観察を行う予定である。

- 1) Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al: Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116: 1919-23
- 2) 野田幸弘, 居原田安奈, 中野崇秀, 他: 好酸球性肉芽腫症における3次元CTの有用性. *小児科* 2006; 47: 1291-2
- 3) 日本LCH研究グループ 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究」班: ランゲルハンス細胞組織球症という病気について. Ver.2010/01 [internet]. <http://www.jlsg.jp/main.html> [accessed 2012-2-18]
- 4) 塩田曜子, 熊谷昌明: ランゲルハンス細胞組織球症. *小児内科* 2012; 44: 574-5
- 5) Yoko Shioda: Long-term outcome after reactivation of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会抄録集 2012: 203
- 6) 今宿晋作: ライフスパンからみた小児科診療 ランゲルハンス細胞組織球症. *小児内科* 2011; 43: 1559-61
- 7) Grois N, Prayer D, Prosch H, et al: Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005; 128: 829-38

Two Cases of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) Diagnosed by Subcutaneous Tissue and Eruption

Mari KUBOTA¹⁾, Rieko KONDO¹⁾, Takako TANIGUCHI¹⁾, Koichi SHICHIJO¹⁾,
Masatami MATSUSHITA¹⁾, Akiyoshi TAKAHASHI¹⁾, Takeshi OGOSE¹⁾, Tsutomu WATANABE¹⁾,
Tadanori NAKATSU¹⁾, Hajimu MIYAKE²⁾, Mio MACHIDA³⁾, Yoshio URANO³⁾,
Hidetaka IWASAKI⁴⁾, Michiko YAMASHITA⁵⁾, Yoshiyuki FUJII⁵⁾, Akira KISHI⁶⁾

- 1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Otorhinolaryngology, Tokushima Red Cross Hospital
- 5) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 6) Kishi Clinic

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease caused by monoclonal proliferation of Langerhans cells, a type of antigen-presenting cell, that affects multiple organs. Because clinical features and curative effects are not clarified, treatment choice is limited, particularly in infants. Recently, a gene that is a causative factor in LCH has been reported, and this demonstrates that LCH is a neoplasm. We report 2 cases of LCH diagnosed by subcutaneous tissue and eruption. Both of them responded well to an initial therapy. Some studies have reported, however, reactivation after years of onset and serious permanent consequences such as neurodegenerative disease; therefore, careful follow-up of such patients is necessary.

Key words: Langerhans cell histiocytosis (LCH), subcutaneous tissue, eruption

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 18:71–78, 2013
