

●症 例

超音波ガイド下骨生検にて診断され自然軽快した ランゲルハンス細胞組織球症の1例

野山 麻紀^a 柏木裕美子^b 時岡 史明^a
有田真知子^a 石田 直^a 小山 貴^c

要旨：超音波ガイド下生検で診断確定し、治療を要さず自然軽快したランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) 症例を経験したので報告する。症例は25歳、女性の喫煙者で、咳嗽と左背部痛を主訴に外来を受診した。単純CTにて左第9肋骨に溶骨性病変と、両上葉に嚢胞を伴うすりガラス影を認めた。診断目的に超音波ガイド下骨生検を施行し、LCHと診断確定した。肺病変のCT所見はLCHに矛盾しないものであった。禁煙継続と経過観察にて生検後4ヶ月の単純CTで溶骨性変化は改善した。

キーワード：ランゲルハンス細胞組織球症, ランゲルハンス細胞, 超音波ガイド下骨生検, 自然軽快

Langerhans cell histiocytosis, Langerhans cell, Ultrasound-guided bone biopsy, Spontaneous remission

緒 言

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) はまれな疾患であり、ランゲルハンス細胞 (Langerhans cells : LCs) のクローナルな増殖が特徴で、単一臓器、もしくは多臓器に病変が及ぶ¹⁾²⁾。LCsは、本来皮膚やリンパ節にある骨髄由来の樹状細胞である。そのLCsが骨、皮膚、肺、中枢神経、リンパ節、甲状腺、胸腺、骨髄、肝臓、脾臓などのさまざまな臓器に浸潤する³⁾。肺病変の合併は成人で多く、ほとんどが喫煙者で生じる²⁾。成人の肺LCHの症例は単一臓器疾患であることが多く、骨病変の合併は20%未満とされている²⁾。今回、骨と肺の2臓器に病変があり、超音波ガイド下骨生検で診断し、自然軽快したLCHの症例を経験したので報告する。

症 例

患者：25歳、女性。

主訴：左背部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日×5年 (20~25歳)。

職業歴：学生。

現病歴：2ヶ月前から左背部痛を自覚し、3週間前に近医で鎮痛剤を処方されたが症状は増悪傾向にあった。同時期より湿性咳嗽も伴うようになったため、2014年6月に倉敷中央病院呼吸器内科の外来を受診した。

初診時現症：身長155cm、体重52kg、血圧110/70mmHg、脈拍74/min、体温37.2℃、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98%、呼吸音清、神経学的所見は正常で、皮膚所見も異常なく、左背部に圧痛点を認めた。

初診時血液検査所見：血算・生化学ではC反応性蛋白 (CRP) 0.41mg/dlを除いて正常であった。

画像所見：初診時胸部単純X線写真は正常、胸部単純CTにて左第9肋骨に溶骨性の病的骨折を認めた (Fig. 1)。肺野では両側上葉に嚢胞、すりガラス影、小結節影を認めた (Fig. 2)。

経過：診断目的にて左第9肋骨の溶骨性病変に対して、超音波で病変を描出し (Fig. 3)、骨折線部から骨内に超音波ガイド下骨生検をMonopty® 18G針 (C.R. Bard Inc., Arizona, U.S.A.)を用いて施行した。生検直後、背部に激痛を認め、CTで胸腔内に少量の出血も認めた。激痛は3日で軽快した。病理組織所見では、多数の好酸球を伴って、明瞭で切れ込みのある大型核と淡好酸性の細胞質を有するLCsの増殖を認めた (Fig. 4A)。周囲には腐

連絡先：野山 麻紀

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

^a公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院
呼吸器内科

^b滋賀医科大学附属病院呼吸器内科

^c公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院
放射線科

(E-mail: mn13134@kchnet.or.jp)

(Received 23 Jul 2015/Accepted 2 Mar 2016)

骨および反応性の骨形成を伴う肉芽組織もみられた。免

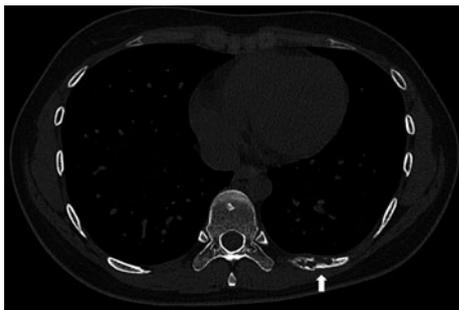


Fig. 1 A chest simple CT scan revealed bone lytic lesion and a fracture at the left 9th rib.

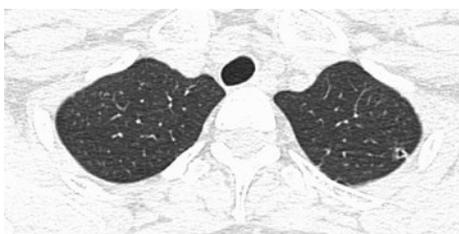


Fig. 2 High-resolution CT shows a few cysts with ground-glass opacities and small nodules in the bilateral upper lobes.

疫組織学的染色では、CD1a 陽性、S100 陽性であった (Fig. 4B, C). 生検結果および画像所見より、LCHと診断した。 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) 検査で他の部位の骨病変は認めなかった。禁煙指導と鎮痛剤の内服で経過観察としたところ、生検2週間後程度で背部痛は完全に消失した。4ヶ月後のCTでは肺病変は不変であったが、溶骨性の病的骨折は改善した (Fig. 5). 現在発症から1年経過した時点で、再燃は認めていない。

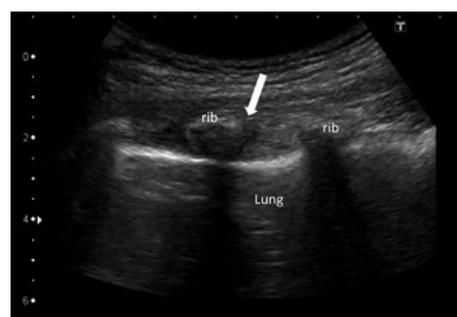


Fig. 3 The ultrasound image of a slit-like osteolytic lesion (white arrow).

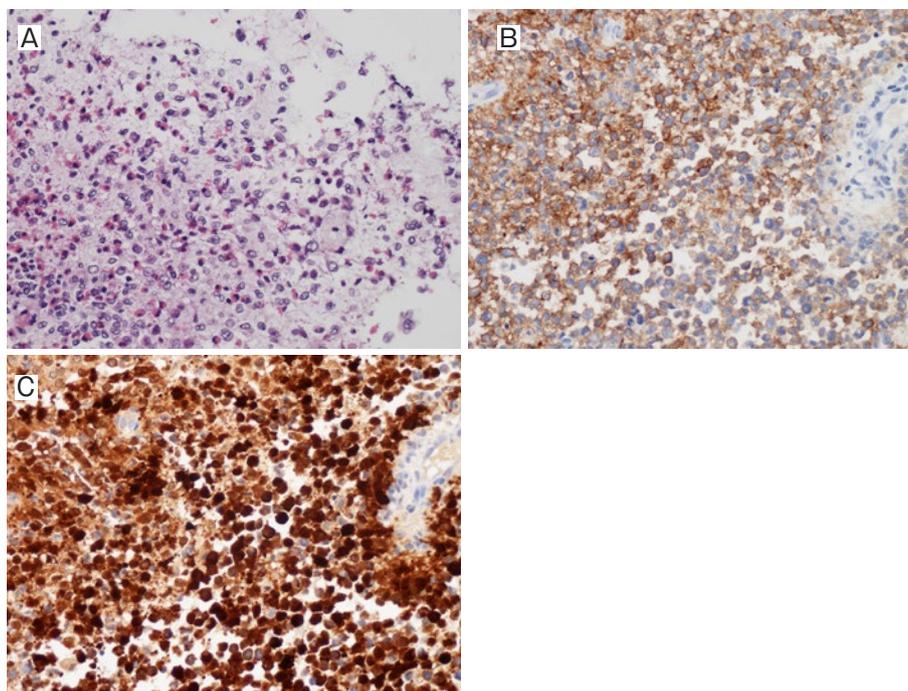


Fig. 4 Pathological examination of the rib specimen. Proliferation of Langerhans cells with many eosinophils are seen by hematoxylin and eosin staining (A). Immunohistochemical stains for CD1a (B) and S100 protein (C) are positive.

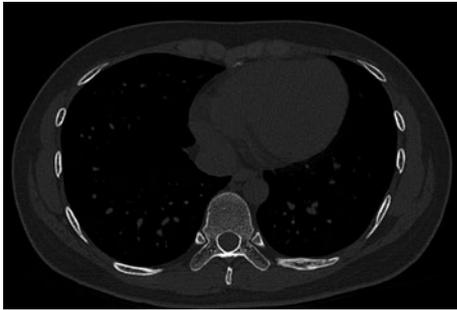


Fig. 5 The osteolytic lesion improved after 4 months.

考 察

成人の肺 LCH の初発症状として、乾性咳嗽や労作時呼吸困難などの呼吸器症状が約 2/3 でみられ、気胸による胸痛が 10~20% とされるが、25% の症例ではほぼ無症状で、胸部異常陰影により指摘される。成人の肺 LCH は通常単一臓器病変であり、他臓器合併では骨 (20% 未満)、脳下垂体病変による尿崩症、皮膚病変が続く²⁾。

LCH は病変部位を生検し、病理組織学的に LCs による肉芽腫形成が認められれば診断確定できる²⁾。これまで LCH の診断を超音波ガイド下骨生検で行った症例の報告はない。Rivera らの報告では、骨病変のある LCH 30 症例に対して診断目的で行われた骨生検方法として、切開生検、CT ガイド下トロッカー針生検を挙げている⁴⁾。また Yapici らは、椎体生検術において切開生検とトロッカー針生検を比較し、両者で正診率に有意差はみられなかったとしている⁵⁾。また Saifuddin らが LCH を含む原発性骨腫瘍に対して、蛍光透視法と比べた際の超音波ガイド下骨生検の有用性について述べており、後者では壊死部分がドップラー法により明瞭になるため診断確定に至る生検部位を同定しやすい点、患者や医療者への被曝が免れる点を利点としている⁶⁾。以上より、技術的に可能であれば、経皮的穿刺生検でも切開生検に劣らない確率で診断ができ、放射線被曝を避けられる点から、本症例と同じく超音波ガイド下生検が望ましいと考える。ただし本症例は生検後に胸腔内出血を伴う激痛を認め、骨折部位からの出血と判断した。個々の症例の病変のサイズ、部位、術者の技量によって適応を決定すべきと思われた。

LCH の発症機序と重症度に関して、Zelger らは以下のように述べている⁷⁾。予後良好な単一病変の LCH 発症では、ウイルス感染などにより一時的な免疫機能障害を起こした結果、LCs の前駆細胞が形成され発症する。一方、遺伝子異常や悪性リンパ腫、白血病、骨髓異形成症候群などによる持続的な免疫機能異常をきたした場合、サイトカインストームが起こり、急性の致死的な全身性の

LCH や慢性経過の多発病変性の LCH 発症に関与すると考えられている。よって疾患の重症度は免疫機能異常の程度によると考えられる⁸⁾。

また LCH の骨病変の発症機序については、LCs はインターロイキン-1 (interleukin-1 : IL-1) とプロスタグランジン E2 (prostaglandin E2 : PGE2) などのサイトカインを産生することが知られており⁹⁾、IL-1 は破骨細胞の活性化に寄与し、PGE2 は骨吸収を促進することが知られている。これら 2 つの mediator の産生により、骨溶解を引き起こしていると考えられる。

本症例は生検 2 週間後に疼痛は消失し、4 ヶ月後の単純 CT で骨折病変が改善しているのが確認できた。これまでも生検単独や生検に搔爬術を加えた後に回復している症例の報告⁴⁾⁸⁾があり、生検の刺激によって病変の回復につながった可能性が考えられた。Woo らは、生検によって生体の微小環境が変化し、複雑な cascade が中断され、改善すると推測している⁸⁾が、機序は不明であり、元々予後良好とされる単一病変の場合、自然治癒する例もあるため、本症例の場合も生検に関わらず病変は改善した可能性は残る。また、骨溶解の機序から、IL-1 と PGE2 の産生を抑制する目的でステロイドの局所療法が有効であるとの報告もある⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

本症例では肺病変は胸部単純 CT 画像で LCH に矛盾しない所見であり、病変も広範ではなかったことから、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)、組織採取は行わなかった。肺 LCH において、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) の診断的有用性は 10~40% とされ²⁾、それほど高くはない。その理由として病変が限局していることが考えられている。また気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) は細胞数の増加と、肺胞マクロファージの増加が認められ、これは喫煙の影響が考えられる²⁾。また CD1a に対するモノクローナル抗体を用いて、BALF 中の LCs を検出する方法がある¹²⁾¹³⁾。喫煙者では LCs は 3% までのみみられ、線維性のびまん性間質性肺疾患では 4% にも及ぶ。LCH の診断基準として、LCs が 5% 以上とすると、特異度は良好であるが感度は低い。ゆえにまだ確立された診断方法ではないため、BAL は他疾患、特に感染症の除外目的で行うことになる²⁾。今後は禁煙指導で経過を追っていく予定であるが、約 1 年経過した時点で肺病変の増悪は認めていない。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし

引用文献

- 1) Abia O, et al. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 354-9.
- 2) Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272-85.
- 3) Margo CE, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 332-58.
- 4) Rivera JC, et al. Approaches to treatment of unifocal langerhans cell histiocytosis: is biopsy alone enough? *J Pediatr Orthop* 2014; 34: 820-4.
- 5) Yapici F, et al. A comparison of two techniques: Open and percutaneous biopsies of thoracolumbar vertebral body lesions. *J Craniovertebr Junction Spine* 2015; 6: 36-9.
- 6) Saifuddin A, et al. Ultrasound-guided needle biopsy of primary bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 50-4.
- 7) Zelger B. Langerhans cell histiocytosis: a reactive or neoplastic disorder? *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 543-4.
- 8) Woo KI, et al. Eosinophilic granuloma of the orbit: understanding the paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 429-39.
- 9) Arenzana-Seisdedos F, et al. Histiocytosis X. Purified (T6+) cells from bone granuloma produce interleukin 1 and prostaglandin E2 in culture. *J Clin Invest* 1986; 77: 326-9.
- 10) Yasko AW, et al. Percutaneous techniques for the diagnosis and treatment of localized Langerhans-cell histiocytosis (eosinophilic granuloma of bone). *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 219-28.
- 11) Cohen M, et al. Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone: a report of 9 cases. *Radiology* 1980; 136: 289-93.
- 12) Takizawa Y, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis provides diagnostic information on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Nippon Med Sch* 2009; 76: 84-92.
- 13) Auerswald U, et al. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305-9.

Abstract

A case of Langerhans cell histiocytosis with spontaneous remission diagnosed by echo-guided bone biopsy

Maki Noyama^a, Yumiko Kashiwagi^b, Fumiaki Tokioka^a,
Machiko Arita^a, Tadashi Ishida^a and Takashi Koyama^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital,
Ohara Memorial Kurashiki Central Healthcare Foundation

^bDepartment of Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science

^cDepartment of Radiology, Kurashiki Central Hospital, Ohara Memorial Kurashiki Central Healthcare Foundation

We herein reported a case of Langerhans cell histiocytosis (LCH), which was diagnosed by echo-guided bone biopsy and improved without any treatment other than cessation of smoking. A 25-year-old woman, who was a current smoker, presented at our hospital with chief complaints of cough and left back pain. Her chest computed tomography (CT) revealed osteolytic lesion in the 9th rib, a few cysts with ground-glass opacities, and small nodules in the bilateral upper lobes. A biopsy was performed on the bony lesion via echo guide, which indicated the diagnosis of LCH. Lung lesions were consistent with the CT image of LCH. The lytic bone lesion was completely cured after 4 months of biopsy with cessation of smoking and observation.