

頭蓋骨LCHの診療ガイドライン (Vr.2011)

緒言

頭蓋骨単独のランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) の場合、頭部腫瘍もしくは頭蓋骨腫瘍の診断で、脳神経外科で外科的治療されることが多い。しかし、術前にLCHを考えた全身検索が行われているとは限らず、全身病変が見逃され小児血液腫瘍科医に治療の役が回ってくる場合がある。一方で、周囲骨を含め切除し頭蓋形成をして、全く再発なく経過している例を経験している脳神経外科医も多いと思われる。実際、頭蓋骨単独病変の場合、外科的切除で治癒可能とする報告もある (Davidson 2008)。以上を踏まえ、現時点で考えられる、頭蓋骨単独病変LCHの診療ガイドラインについて、以下に述べる。

1. 症状および画像所見 (Hedlund GL. 2007)

頭蓋骨欠損を伴う頭皮腫瘍や、頭部画像上で頭蓋骨欠損を認めた場合にLCHを疑う。好発部位は頭蓋冠 (前頭骨・頭頂骨) と乳様突起であり、発育は早く、通常弾性軟の腫瘍を触知する。

画像診断は単純CT (骨条件・3DCT) と造影MRIを行う。CTでは頭蓋冠で辺縁明瞭な骨融解像、beveled edgeを伴う (内板優位の骨融解) 事が特徴である。辺縁の骨硬化はない。乳様突起病変では、地図上の破壊を認め、しばしば両側性で、軟部腫瘍を形成する。造影CTで腫瘍は増強効果を認める。MRI所見は、T1強調画像では様々で、増殖性の場合には高輝度になることもある。T2強調画像では腫瘍は軽度高輝度である。ガドリニウム造影で腫瘍は強く増強され、境界は明瞭な場合と浸潤性の場合とがある。

その他の画像診断としては、核医学検査が行われ、骨シンチでは取り込みは様々であり、FDG-PETは増殖性の場合には取り込みを認める。

2. 診断と鑑別診断

診断には生検による組織診断が必須である。特徴的な核の組織球の浸潤があり、その組織球がCD1a陽性であれば診断は確定する。

頭蓋冠の骨融解像を示す、類表皮嚢胞 (epidermoid cyst) や軟膜嚢胞 (leptomeningeal cyst)、先天性頭蓋骨欠損などが鑑別に上がる。

類表皮嚢胞では骨欠損辺縁の骨硬化像と、MRIの拡散強調画像で著明な高輝度を示すことが特徴である。

軟膜嚢胞 (leptomeningeal cyst) は幼少期の頭蓋骨骨折後に進行性頭蓋骨骨折のような場合に認められる。

先天性頭蓋骨欠損は大小泉門間の傍正中線に認められ、腫瘍は形成しない。

神経芽腫の骨転移では、骨欠損の辺縁不整で、新生骨による「毛羽立ち」所見を認める。

その他、白血病・悪性リンパ腫、結核その他の炎症が鑑別にあがる。

全身検索を行い、頭蓋骨単独病変であることを確定することが重要である。下垂体病変、皮膚病変、全身骨病変、耳病変、リンパ節腫脹などの有無のチェックが必要である。LCHでは、非特異的な所見であるが、赤沈の亢進、血小板数の増多を見ることが多い。頭蓋骨単独病変の場合にはsIL-2Rの上昇は見られないことが多い。

3. 治療

頭蓋骨病変でも、多発病変を認めた場合は単一臓器多発型となり、頭蓋外病変を伴う場合は多臓器型となり、化学療法が選択される（今宿晋作，2006）。頭蓋骨単独病変の場合、単一臓器単独病変ということになる。頭蓋冠の完全切除可能な病変と、それ以外の頭蓋底もしくは顔面骨病変とでは治療方針は異なる。

① 頭蓋冠の完全摘出可能な病変

外科的切除単独で治癒可能であることが報告されている（Davidson L, 2008）。この場合、局所治療で完結することが目標であり、切除断端に病変がないように周囲の骨を含めて一塊に摘出する。骨膜、帽状腱膜への浸潤が疑われた場合は、これも一塊に摘出する。欠損部が大きい場合は骨の再生は期待できず、頭蓋骨欠損が生じるので人工骨による頭蓋形成が必要である。摘出後も、再燃がないか、中枢性尿崩症に代表される中枢神経系の不可逆的病変が生じないか、定期的なMRIによる経過観察が必要である。もし、摘出が非治癒切除に終わった場合は、化学療法の追加が必要と考えられる。一方、小児科医側の治療方針として、再燃や不可逆的病変が生じるリスクを考慮し、外科的処置は最小限の生検にとどめ、化学療法によって治癒を計る考えもある。この場合、化学療法が奏功するに従い骨は再生し骨欠損はなくなる。

② 完全摘出が不可能な病変

乳突蜂巣、眼窩、副鼻腔などの頭蓋底もしくは顔面骨病変では、外科的完全摘出が不可能であることに加え、中枢性尿崩症の出現の可能性が高いことから（Grois 2006）、たとえ単独病変であっても、外科的処置は最小限の生検にとどめ、多発病変のLCHに準じ化学療法が選択されるべきである。

4. 問題点

緒言で述べたようにいくつかの問題点があるが、集約すると診断に関する点と治療方針による予後の違いが明らかでない点の2点になる。

① LCHを疑う頭蓋骨病変を認めた場合には、摘出や生検をする前に、全身検索を行った上で、治療方針を決定し、手術を行うべきである。しかし、脳神経外科医のなかにその考えが浸透していない。

② 頭蓋骨単独病変で治癒切除をした場合の治癒率や、長期的な再燃率や中枢神経系の不可逆的病変が生じる率は不明である。脳神経外科医の経験と小児血液腫瘍科医の経験が、全く共有できていない。したがって、治癒切除例に対する適切なフォローアップの期間・方法や、化学療法の追加が必要か否か、必要とすればその強度や期間は、などについて回答がない。

5. 今後の課題

上記の問題を解決するために、LCHに関して、脳神経外科医への啓発、および、脳神経外科医の経験の集約が必要である。これらについては、脳神経外科学会に所属する施設へのアンケート調査と、それに基づく患者調査を行う必要がある。この結果と、小児血液腫瘍科医でのデータを照らし合わせることで、頭蓋骨単独病変LCHの治療指針の作成が可能になると考えられる。

文献

1. Davidson L, McComb JG, Bowen I, Krieger MD. Craniospinal Langerhans cell histiocytosis in children: 30 years' experience at a single institution. J Neurosurg Pediatr. 1: 187-195, 2008.

2. Hedlund GL. Langerhans Cell Histiocytosis, Skull & Brain. In Barkovich AJ ed. Diagnostic Imaging: Pediatric Neuroradiology, first edition, Amirsys, Salt Lake City, 2007, p78-81
3. 今宿晋作, 森本哲: ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の治療に関する最近の進歩. 日本医事新報4292: 58-62, 2006
4. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, Henter JI, Janka-Schaub G, Ladisch S, Ritter J, Steiner M, Unger E, Gadner H. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 46: 228-233, 2006.

厚生労働科学 難治性疾患克服研究事業

平成 22-23 年「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の標準治療の確立と新規治療法の開発」班

森本 哲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所
石井榮一	愛媛大学医学部小児医学
今村俊彦	京都府立医科大学小児発達医学
塩田曜子	国立成育医療センター病院固形腫瘍科
工藤寿子	静岡こども病院血液腫瘍科
福田冬季子	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
吉川一郎	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科
五味 玲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児脳神経外科
上出利光	北海道大学遺伝子病制御研究所