

2009J6173A

厚生労働科学研究費補助金
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

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	-----	1
研究代表者 森本 哲		
II. 参考資料	-----	5
1. 乳児LCH病理診断ガイドライン		5
2. LCHってどんな病気？		8
3. 乳児LCH治療ガイドライン		15
4. 臨床研究プロトコール		18
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	53

I. 総括研究報告書

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

研究代表者 森本 哲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター准教授

研究要旨

【背景】ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)は主として乳児期に発症する病因不明の希少疾患である。予後不良で認知度の低い乳児LCHの治療成績向上は急務の課題である。【目的】乳児LCHの治療成績向上のため、乳児LCHの症例の集積、本疾患の社会へ啓発、病態の解明、治療指針と長期フォローアップ基準の確立を目的とする。【方法】(1) 全国規模での症例集積、中央病理診断、患者検体の保管とデータベース化。(2) 新規治療開発を目指した骨免疫学的解析からの病態解明。(3) ホームページや公開講座による医師・市民への啓発。(4) 病型に基づいた治療指針の作成。(5) 長期フォローアップ基準の作成。【結果】JPLSGのシステムを利用した症例登録と中央診断の確立し、講演や患者会やホームページにより啓発が進み、破骨細胞抑制薬のLCH治療への導入のための基礎データが得られ、現時点での適切な治療指針と標準的治療の基となる臨床研究計画が完成し、晩期障害のフォローアップ基準が確立した。【結論】本研究により乳児LCHの治療成績向上への足がかりが得られた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び

所属研究機関における職名

藤本純一郎	国立成育医療センター研究所 副所長
石井榮一	愛媛大学医学部小児医学 教授
今村俊彦	京都府立医科大学小児発達医学 学内講師
塩田曜子	国立成育医療センター 固形腫瘍科 医員
福田冬季子	自治医科大学とちぎ子ども医療 センター 講師
吉川一郎	自治医科大学とちぎ子ども医療 センター 教授
五味 玲	自治医科大学とちぎ子ども医療 センター 教授

A. 研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)は主として乳児期に発症する病因不明の希少疾患である。乳児LCHは成人例とは異なり、皮膚や骨、頭蓋内病変など症状は多彩で、約10%が急速に進行し致命的となる。診断は組織の病理像によるが、小児科以外の診療科を初診することが多い、本疾患の認知度が低い、組織診断が難しいため、しばしば診断が遅れる。確定

診断が得られても標準化治療がない、頻回に再燃し長期の経過をたどる、成長・発達障害、中枢神経変性症などの非可逆的な後遺症を残すことも大きな問題である。このような予後不良の乳児LCHの治療成績向上は急務の課題であり、乳児LCHの症例の集積、本疾患の社会へ啓発、病態の解明、治療指針と長期フォローアップ基準の確立を本研究班の目的とする。

B. 研究方法

乳児LCHについて以下の5点についての研究を行う。

- (1) 全国規模での症例集積、中央病理診断、患者検体の保管とデータベース化。
- (2) 新規治療開発を目指した骨免疫学的解析からの病態解明。
- (3) ホームページや公開講座による医師・市民への啓発。
- (4) 病型に基づいた治療指針の作成。
- (5) 長期フォローアップ基準の作成。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および個人情報保護法に則り、各施設倫理委員会およびゲノム審査委員会の承認を得て実施する。また、患者及び患者家族に対して研究および治療開始時に統一

した説明文を用いて文書による同意を得て行い、検体および臨床データは個人情報情報を匿名化して取り扱う。

C. 研究結果

(1) 乳児LCH症例の集積、中央病理診断、血液・DNAサンプルの保管のためのシステム構築。

a) JPLSGの患者登録システムを利用し、新規乳児LCH症例の登録を開始した(JPLSG運営委員会で承認)。

b) 標準的診断の確立と中央病理診断のため、「乳児LCH病理診断ガイドライン」を作製した。(参考資料1)

c) 上記の登録により送付された検体を、成育医療センター研究所で中央診断を行う(担当：藤本純一郎)。

d) 診断後の余剰検体、血液・DNAサンプルは成育医療センター研究所で保管する。

(2) 乳児LCHの医師・市民への啓発。

a) 患者向けの乳児LCHについての解説を日本LCH研究会のホームページ(<http://www.jlsg.jp/main.html>「LCHってどんな病気?」)に掲載した。(参考資料2)

b) 医師向けに乳児LCHについての解説を行った。(2009年11月21日、日本血液学会若手医師セミナー：石井榮一、2010年2月2日、第51回東海小児血液懇話会：森本哲)

c) LCH患者会(ホームページ <http://www7a.biglobe.ne.jp/~lchkanjakai>)と共同で、乳児LCHについての解説、病状相談を行った。(2009年11月8日、第3回LCH全国患者会、名古屋医療センター)

d) 日本LCH研究会と共同でLCH学術集会を開催した。(2010年3月27日、東京)

e) 小児科専門誌に乳児LCHのレビューを発表した。

(3) 新規治療開発を目指した乳児LCHの骨免疫学的な病態解明。

自治医科大学の倫理委員会の臨床研究許可を得、それに基づき乳児LCH患者40例の診断時の血清を収集した。Bio-Plex Pro用い、これらの検体中のサイトカインなどの48種の液性因子を網羅的に測定した。多臓器型LCHでは血清中の種々のケモカインが有意に高値であり、

多臓器型の中でリスク臓器浸潤のある例ではTh1サイトカインが有意に高値であった。

(4) 乳児LCH治療の標準化に向けた治療プロトコルの作成。

a) ①難治性乳児LCHに対する造血細胞移植療法の調査、②単一病変小児LCHの実態調査、③多発骨病変小児LCHの解析を行い、結果を学会および論文に発表した。

b) 小児LCHに対する④ビスフォスフォネート療法と⑤2CdA療法の調査を行い学会発表した。

c) ⑥日本LCH研究会の臨床研究JLSG-02の登録例の中間解析を行い発表した。

d) 上記の①から⑥を基にし、「乳児LCH治療ガイドライン」(参考資料3)と、臨床研究プロトコル(参考資料4)を作製した。後者は、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を得た後、平成22年から臨床研究を開始する。

(5) 乳児LCHの長期フォローアップ基準の標準化の作成。

a) 「乳児LCHフォローアップガイドライン」を作製し、これを基に日本LCH研究会によるJLSG96/02臨床研究に登録された小児LCHの300例余りを対象に、晩期障害調査を行った。尿崩症や低身長、中枢神経変性症などの晩期障害は、発症から年が経るにつれて頻度が上昇した。

D. 考察

(1) 日本の小児血液疾患を扱う施設のほとんどすべてがJPLSGに参加しており、この登録システムによって、日本の乳児LCHのほとんどの症例が登録されると考えられる。

(2) LCHについての情報は、市民だけではなく医師にも不足している。最新の正しい情報を特に小児科以外の診療科の医師に発信することが重要である。

(3) 種々のケモカインとTh1サイトカインの相互作用による破骨細胞の活性化が、LCHの病態形成に関与していると考えられる。

(4) 乳児LCHの治療に関する前方視的研究と後方視的調査研究により、現時点での適切な治療指針と、さらなる治療成績向上を目指した臨床研究プロトコルが完成したと考えられ

る。

(5)より長期に詳細に経過観察することの重要性がさらに明らかとなった。

E. 結論

症例登録、中央診断のシステムが確立され、この希少疾患についての啓発が進み、破骨細胞抑制薬のLCH治療への導入ための基礎データが得られ、現時点での適切な治療指針と標準的治療の基となる臨床研究が完成し、晩期障害のフォローアップ基準が確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 早川貴裕、増澤亜紀、森本 哲. 組織球増殖性疾患. 丸 光恵、石田也寸志編. ココからはじめる小児がん看護. へるす出版, 東京, 2009. 111-116
- 2) Morimoto A. Langerhans cell histiocytosis. Schwab M edit. Encyclopedia of Cancer. Springer, New York, 2009
- 3) 河上早苗、田内久道、石井榮一. ランゲルハンス細胞組織球症. 小児内科41増刊: 1203-1207, 2009
- 4) 塩田曜子. ランゲルハンス細胞組織球症. 小児科診療72増刊: 278, 2009
- 5) Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, Kitoh T, Ohki K, Shioda Y, Tsunematsu Y, Imamura T, Morimoto A. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. Int J Hematol. 90(4): 506-512, 2009.
- 6) Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Shioda Y, Okimoto Y, Kudo K, Ishii E. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2010; 54(1): 98-102.

2. 学会発表

- 1) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Bisphosphonate therapy for children with Langerhans cell Histiocytosis: a

nationwide survey in Japan. 25th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Bilbao Spain, September 2009.

2) Morimoto A, Ishii E, et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. 25th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Bilbao Spain, September 2009.

3) 今村俊彦、塩田曜子、森本 哲、他. 本邦におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する2-chlorodeoxyadenosineの治療成績. 第51回日本小児血液学会. 浦安, 2009年11月.

4) 今村俊彦. LCHに対する2-CdA療法. 第30回LCH研究会, 東京, 2010年3月

5) 森本哲、他. 造血幹細胞移植を行った難治性Langerhans細胞組織球症の予後. 第71回日本血液学会. 京都, 2009年10月.

6) 森本 哲、塩田曜子、今村俊彦、他. LCH骨病変・再発症例に対するBisphosphonate・COX II inhibitor療法—全国アンケート調査結果—. JPLSG研究会, 名古屋, 2009年6月

7) 塩田曜子、他. 脈絡叢浸潤を含め多発する中枢神経病変を伴ったLangerhans cell histiocytosisの1例. 第51回日本小児血液学会. 浦安, 2009年11月.

8) 塩田曜子、他. Langerhans cell histiocytosis 97例の臨床像と予後について単一施設での43年間の経験. 第51回日本小児血液学会. 浦安, 2009年11月.

9) 塩田曜子、他. 脈絡叢浸潤を含め多彩な中枢神経病変を伴い、臍帯血移植を施行したLCHの1例. 第30回LCH研究会, 東京, 2010年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得(申請中を含む)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 參考資料

(参考資料1)

乳児 LCH 病理診断ガイドライン(2010)

1. LCH の診断

生検組織による病理学的検索を必須とする。

2. 組織生検

最も非侵襲的に組織が得られる病変部位を選択する。皮疹の生検が最も容易であるが、そのほか骨、軟部腫瘍、リンパ節などが生検の対象となる。

開放生検により十分な組織を得ることが望ましいが、生検が困難な部位の場合には、針生検でもやむを得ない。

3. 検体の処理

- 1) 生検された組織の処理は以下の方法による処理を原則とする。なお、検体量が少ない場合は、ホルマリン固定標本作製を優先させる。
- 2) 病理中央診断への検体提出にあたっては、JPLSG 登録番号を取得したのちに、中央診断への検体提出と研究への使用を目的とした余剰検体の保存に関する同意を得ていること。また、所定の検査依頼用紙に必要事項を記入して送付すること。
- 3) 採取された組織の 1/2 をホルマリン固定材料用に提出し（自施設病理診断用）、残りの 1/2 を未固定新鮮検体として提出する（病理中央診断用）。
- 4) 病理中央診断用パラフィン切片については、微小検体については最低 5 枚とする。それ以上の大きさの検体の場合は 10 枚ないし 15 枚を送付する。なお、パラフィン切片はシランコートスライドガラスを使用して作製すること。パラフィンブロックが借用可能な場合は、それを送付してもよい。標本作製後速やかに返却する。
- 5) スタンプ標本作製することが望ましい。スタンプ標本作製した場合は、直ちに 95%エタノール固定（室温 1 時間以上）し、風乾燥後、 -20°C で冷凍保存する。
- 6) 未固定新鮮検体については、採取後速やかに培養液入りの試験管等に入れて密封し、クール宅急便で送付する。なお、施設で凍結組織を作製することが可能な場合は、OCT コンパウンドを用いて急速凍結し、 -80°C で保存したものをドライアイス詰めし、クール宅急便で送付すること。

4. 病理診断基準

- 1) 病理診断はパラフィン切片を用いた HE 染色標本ならびに以下に述べる免疫染色標本を用いて行うことを原則とする。場合により凍結切片における免疫染色所見や電子顕微鏡所見を参考にしてもよい。
- 2) 組織診断は WHO 分類 2008 年版に準拠し以下のように定める。
 - ①卵円形の細胞で、核のクロマチンは繊細で、核形状がくびれている、溝がある、折り重なっている等の変形を示すランゲルハンス型組織球が証明できること。
 - ②免疫染色により、上記の組織球で CD1a、あるいは Langerin が陽性になること。
 - ③上記①に示すランゲルハンス型組織球が証明できるが、CD1a や Langerin の染色性が悪い場合は、S100 染色陽性所見を診断根拠として採用する。
 - ④電子顕微鏡観察では、Birbeck 顆粒が陽性になることが知られているため、陽性所見が得られた場合は診断根拠としてもよい。

参考文献

1. WHO classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition. ed. by Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. IARC, 2008.

JPLSG 病理中央診断依頼書

依頼日：西暦 20 年 月 日

施設情報	施設名： _____ 病院 _____ 科
	TEL： _____ FAX： _____
	担当医師名： _____ E-mail： _____

患者情報	年齢： 歳 ヶ月 性別： _____
	JPLSG 登録コード R <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
JPLSG 登録コードが確定する前で、緊急を要する場合のみ記入 (患者イニシャル 姓__・名__)	

臨床情報	主要症状： _____
	病変部位： _____
	臨床経過（概略）： _____

自施設診断	診断名： _____
	臨床病期： SS-s 型、SS-m 型、MS 型 RO-、MS 型 RO+ SS：単一臓器、s：単一病変、m：多病変、MS：多臓器、RO：リスク臓器浸潤

検体 (標本)	生検日（検体採取日）西暦 20 年 月 日
	生検部位
	時期： <input type="checkbox"/> 初発 <input type="checkbox"/> 再発
	治療の有無： <input type="checkbox"/> 未治療 <input type="checkbox"/> 治療後
	検体(標本) <input type="checkbox"/> 生標本 _____ 個
	<input type="checkbox"/> スタンプ標本 _____ 枚
	<input type="checkbox"/> ホルマリン固定材料 _____ 個
	<input type="checkbox"/> パラフィン包埋ブロック _____ 個
	<input type="checkbox"/> 未染標本 _____ 枚（シランコートスライド）
	<input type="checkbox"/> 凍結組織 _____ 個
<input type="checkbox"/> 骨髓	
<input type="checkbox"/> 末梢血	
<input type="checkbox"/> その他	

特記事項および連絡事項

<検体送付先>

検体は、以下のJPLSG 病理中央診断施設へ送付することとする。

中川温子・藤本純一郎

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター臨床検査部病理診断科

TEL:03-3416-0181 (内線 7466、藤本 : 4605) FAX:03-3417-2496

(参考資料 2)

LCHってどんな病気？

ランゲルハンス細胞組織球症：Langerhans cell histiocytosis (LCH) という病気について

(Ver. 2010/01)

1. はじめに

LCH は、さまざまな症状がでて、さまざまな経過をたどる、まれで不思議な病気です。さまざまところに病変がでてくるため、患者さんは整形外科や耳鼻科・脳外科・皮膚科・呼吸器科・歯科などさまざまな科を受診します。この病気のことは医学部では主に小児科で習いますが、病気がめずらしく教科書の片すみにしか書かれていないため、この病気について詳しい医師はあまりいません。その結果、なかなか診断がつかず、診断がついても適切な治療がされないことがあります。LCH はまさに“orphan disease” (みなしご病) です。ここでは、最新のデータに基づき LCH について解説します。

LCH は、みんなに見放されていたみなしご病なんだね。

2. LCH という病名は？

以前はヒスチオサイトーシス X (histiocytosis X) と呼ばれ、レテラー・ジーベ病 (Letterer-Siwe)、ハンド・シューラー・クリスチャン病 (Hand-Schuller-Christian)、好酸球性肉芽腫症 (eosinophilic granuloma) の 3 つに分けられていました。しかし、これらはすべてランゲルハンス細胞という特殊な細胞がかかわる病気であることがわかり、まとめて LCH と呼ばれるようになりました。今では、病気の部位がひとつの臓器 (単一臓器型) か、二つ以上の臓器 (多臓器型) かで分けます。単一臓器型と多臓器型の患者さんの割合は 1 ~2 対 1 です。

いろんな呼び名があるけれど、
みんなランゲルハンス細胞がかかわる病気だったんだ。

3. どのくらい患者さんがいて、どんな人に多いの？

日本では LCH にかかる子どもの数は年に 60-70 人と推計されます。多臓器型は 1 歳未満に多く、ほとんどが 3 歳未満です。一方、単一臓器型は幅広い年齢でできます。患者さんの 70~80% は子どもですが、おとなの患者さんもあります。子どもでは、男児にやや多くみられます。

おとなにもまれにあるけれど、
乳幼児に多い病気なんだね。

4. 原因はなんですか？

本来、ランゲルハンス細胞は組織球の一種で免疫に関係する白血球の仲間です。主に皮膚などにおいて、体に入ってきた異物を食べて、どんな異物かをリンパ球に伝える働きをします。そのランゲルハンス細胞が、皮膚や骨・リンパ節などで異常に増えると LCH という病気になります。LCH の病変部位には、ランゲルハンス細胞のほか、リンパ球や好酸球、破骨細胞様多核巨細胞 (骨などを融かす働きがある細胞) などが集まっています。これらの細胞が互いに刺激しあって、こぶ (瘤) を作ったり、骨を破壊したりします。どうして、ランゲルハンス細胞が異常に増えるのかについてはよくわかっていません。

免疫に関係するランゲルハンス細胞が、
どういうわけか、どんどん増えてしまって、
骨を溶かしたりするのか。

5. 症状にはどんなものがありますか？

子どもの単一臓器型の場合、ほとんどは骨病変ですが、皮膚やリンパ節に病変がみられる例も少数あります。多臓器型の場合、皮膚と骨病変の頻度が高く、肝、脾、肺、胸腺、骨髄などさまざまな臓器にも病変がみられます。

骨や皮膚の病変が多いけれど、あちこちにさ
まざまな症状が出るんだね。

初発症状として、単一臓器型では骨が腫れる、骨の痛み、発熱といった症状が多く、多臓器型では皮膚のぶつぶつ、骨が腫れる、発熱、リンパ節が腫れる、肝臓や脾臓が腫れるといった症状が多くみられます。以下、病変の部位別に症状を示します。

骨病変：頭の骨に最も多くみられます。あばら骨や腰骨、背骨、あごの骨、手足の骨にもみられます。頭の骨の場合、こぶのように腫れてぷよぷよとし、その後、中心部がへこんでクレーターのようになります。頭をぶつけたところからでてくることがあります。足や骨盤の骨の場合、痛みで足を引きずることがあります。顎の骨の場合、歯が抜けることがあります。背骨の場合、骨の周りが腫れて神経を圧迫しヘルニアのような症状がでることがあります。目の周りの骨の場合、目がとび出たり視力がおちたりすることがあります。単純レントゲンでは骨が融けたようにみえます。

皮膚病変：頭や脇、股などに脂漏性湿疹、体幹などにあせも様または出血斑様の小丘疹がみられます。

リンパ節病変：首のリンパ節が腫れることが多くみられます。

耳病変：なかなかよくなる耳だれが特徴です。中耳や内耳が破壊され難聴になることがあります。

造血器病変：貧血や血小板減少をきたします。ひどい貧血や血小板減少がある患者さんでは、命を落とすことがあります。

肝・脾臓病変：肝臓や脾臓が腫れます。肝臓の働きが悪くなり、むくみや腹水、黄疸がでることがあります。このような場合も、命の危険があります。

肺病変：症状として乾いた咳、息切れ、息苦しさ、などが出ます。肺にLCH病変が出ると空気の袋である肺胞が破壊され、肺と胸の壁の間に空気が漏れて肺が縮んでしまう状態、すなわち気胸をおこします。さらに肺の破壊が進むと、肺は蜂の巣のような状態、すなわち蜂窩肺となります。子どもではほとんどが多臓器型の一部として出ますが、幼児では症状に気付かず、胸のX線写真を撮って初めて見つかることがあります。おとなのLCHでは肺だけに病変がある患者さんが多く、検診などでたまたま見つかることがあります。おとなの患者さんのほとんどは喫煙者とされています。

消化管病変：口内炎や歯肉の腫れがおこることがあります。腸にも病変ができることがあり、下痢をしたり、便に血が混じったりすることがあります。

視床下部・下垂体病変：脳の奥のほうに視床下部と下垂体と呼ばれるホルモンの中枢があります。視床下部から下垂体を刺激するホルモンが出て、それによって下垂体からさまざまなホルモンが出ます。下垂体の後葉というところは尿を濃くするホルモン、すなわち抗利尿ホルモン（ADH）を貯めていて分泌するところです。視床下部や下垂体茎と呼ばれる所にLCH病変が出来る時、このホルモンの貯留・分泌が少なくなり、尿崩症になります。薄い尿が多量にでるためにのどが渇き多量に水分を飲む状態です。LCHでは尿崩症が高率にみられます。頭部MRI検査をすると、下垂体後葉の高輝度スポットが見えなくなっていま

す。尿崩症はLCHの診断がつくまえからあることや、診断と同時に見られることもあります。治療中や治療が終わってから出てくることがあります。一度ADHの分泌が悪くなると元に戻ることはありませんが、DDAVPという点鼻薬でホルモンを補充すれば尿量をコントロールすることができます。LCH病変の大きさや持続期間によっては下垂体後葉だけでなく、下垂体の前葉というところも障害されることがあります。そうすると、成長ホルモンや甲状腺刺激ホルモン、性腺刺激ホルモンなどの分泌が悪くなり、成長障害や性腺機能低下がおこります。

脳病変：LCHの脳の病変には視床下部・下垂体病変のほかに、脳そのものの中の腫瘍、脳を包んでいる膜の腫瘍、もうひとつは、脳の変性病変があります。脳の変性病変は最近特に注目されています。ふらつき、転びやすい、うまくしゃべれない、飲み込みにくい、手が振るえる、集中できない、性格が変わるなどの症状が、多くの場合LCHを発症してから数年してでてきます。頭部MRIで小脳や大脳基底核という部分に左右対称に病変がでてくるのが特徴です。脳の腫瘍や頭の骨病変など頸部より上に病変がある患者さんでは、視床下部・下垂体病変や脳変性病変がでてくる頻度が高くなります。なので、頭部MRIを定期的に受けて、病変の早期発見をすることが大切です。

リンパ節や耳、骨髄、肝臓、脾臓、肺、腸、ホルモン中枢、脳なんかにも、
症状が出るんだね。

6. どのように診断しますか？

LCHの症状はさまざまで、症状が出そうまでに時間がかかることもあります。子どもにありふれた症状ですが、皮疹や中耳炎がなかなか治らない場合、ひょっとしてLCHではないかと疑うことが大切です。診断の決め手になる血液検査はありませんが、赤沈やCRP、可溶性IL-2受容体の値が高くなることが知られています。疑わしい場合にはレントゲン検査やCT検査、シンチ検査などによって、どこにどれだけ病変がひろがっているのかを知ることが重要です。

診断を確定するには、皮膚や骨などの病変の一部を採って顕微鏡で見て確かめること（生検による病理検査）が必要です。ピーナッツ様の核をした組織球が好酸球やリンパ球などとともに集まり、この組織球が免疫染色でCD1a陽性または電子顕微鏡でBirbeck顆粒と呼ばれる特殊な構造を持っていると診断は確定します。

病変部位を取って顕微鏡で見ないと診断できないのか。
なかなか治らない湿しんと耳だれには要注意だね。

7. 治療はどうしますか？

どこにどれだけ病変があるかによって治療方法が違ってきます。単一臓器型で1か所にしか病変がない場合には何もしなくても自然によくなることもあり、治療をせず様子を見ることもあります。一方、多臓器型の場合は後遺症がでたり命にかかわったりすることもあり、抗がん剤を使った治療（化学療法）を行います。以下、病型別に治療法を示します。

単一臓器型の場合

骨の1か所の病変：手や足の骨の場合、自然によくなることも多く、生検をした時に病変部を削るまたは副腎皮質ホルモン（ステロイド剤）を注入する治療をします。病変部をすべて取りきってしまうような手術をすると、骨が再生してきません。その結果、あごの骨などの場合、顔の変形をきたすので注意が必要です。頭や顔の骨の場合には、のちに脳病変がでてくる率が高くなるといわれ化学療法が行われる

ことがあります。

骨の複数の病変：後遺症を少なくするために、化学療法がおこなわれます。

皮膚病変：自然によくなることも多い一方、多臓器型に進行することもあります。ステロイド剤の塗り薬を使い注意深く経過を見るか、または化学療法を行います。

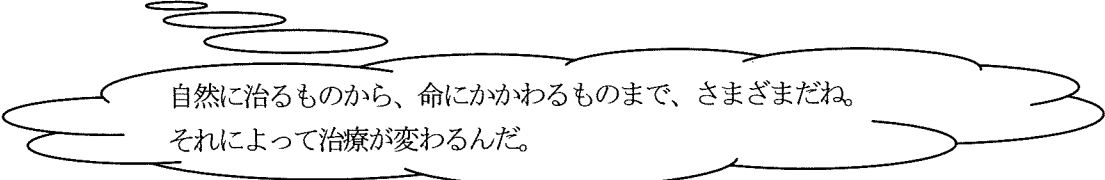
肺病変：子どもの場合、肺の破壊が進んでいくことが多く、化学療法が必要です。おとなではまず禁煙します。これだけでよくなることがあります。徐々に息苦しさが進むこともあり、そのような場合、ステロイド剤による治療が行われることがあります。

多臓器型の場合

ステロイド剤とビンクリスチン（またはビンブラスチン）の基本薬剤に、6-メルカプトプリン、メソトレキセート、シンタラビンなどを組み合わせた化学療法を約1年間行います。欧米ではLCH-III、日本ではJLSG-02プロトコールによる多施設共同臨床研究が行われています。

化学療法の効果がなく、急速に進行するまたは病変が消えない患者さんには、同種造血幹細胞移植(SCT)が試みられています。再燃した患者さんには、クラドリビン(2-CDA)や破骨細胞を抑制するビスフォスフォネートなどによる治療が試みられています。

以前は、エトポシド(VP-16)が治療薬の主役でした。しかし、ほかの薬より優れていることが証明できなかったこと、二次性白血病をおこす危険性があることより、一般的には使われなくなりました。また、放射線治療も、通常は行われなくなりました。

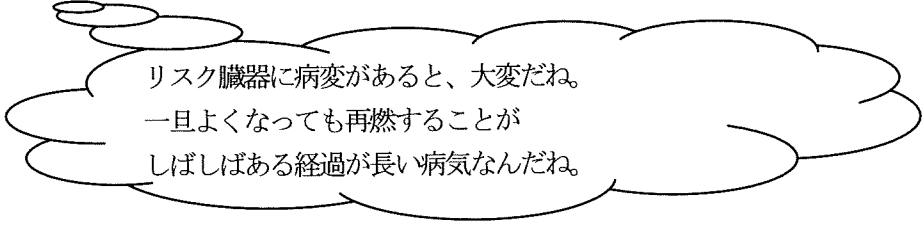


自然に治るものから、命にかかわるものまで、さまざまだね。
それによって治療が変わるんだ。

8. 経過はどうなっていくますか？

ほとんどのLCH患者さんではLCH病変を持っていても命にかかわることはありませんが、なかには全く治療の効果がみられず坂を転げ落ちるようにどんどん悪化し命を落とす患者さんもあります。多臓器型で、肝臓や脾臓・肺・造血器（リスク臓器）に病変がある場合または治療開始後6週間で治療効果がでない場合、血液検査で可溶性IL-2受容体が高値の場合、死亡率は高くなります。多臓器型でリスク臓器に病変があり早期に治療効果がでない患者さんの死亡率は50%に上ります。

日本の小児LCHの臨床研究(JLSG-96)の死亡率は、単一臓器の多発型（ほとんどが骨の複数の病変）で0%、多臓器型で2%でした。欧米の成績と比べると、多臓器型の死亡率は極めて低くなっていました。しかし、化学療法によって一旦症状が軽減またはほぼ消失しても再燃する患者さんは、単一臓器の多発型で30%、多臓器型で約50%に上りました。治療が奏効し症状がなくなって3年以上経過していれば、その後には再燃することはまれでした。再燃した患者さんでは、尿崩症や神経障害などの後遺症がでる率が高くなりました。最終的には、3人に2人は後遺症なく治っていることが判っています。



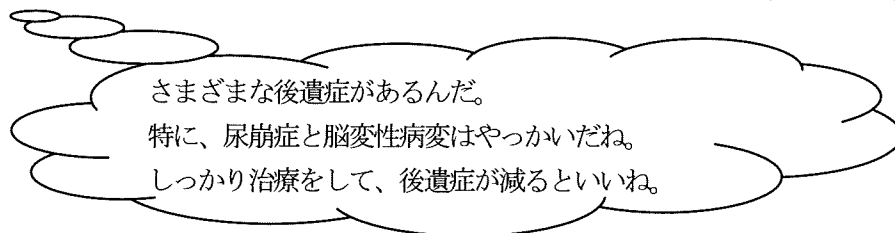
リスク臓器に病変があると、大変だね。
一旦よくなっても再燃することが
しばしばある経過が長い病気なんだね。

9. 後遺症にはどんなものが、どのくらいありますか？

LCHは経過が長い病気では何年もかかることがあります。欧米のデータでは多臓器型では10年間の経過の

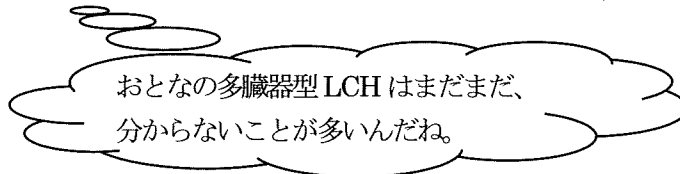
中で、70%以上の例に後遺症がでるといわれます。最も頻度が高いのは尿崩症で40%、次いで難聴、手足の骨や背骨の変形による整形外科的問題、神経障害、成長障害が20%前後にみられます。MRIの普及とともに、脳の変性病変の頻度がかかなり高いこともわかってきました。整形外科的問題は、多臓器型だけでなく骨単独でも複数の骨に病変のある患者さんは高率にみられます。そのほか、肺病変による慢性呼吸不全、2次性白血病の発生などがあります。

日本の小児LCHの臨床研究（JLSG-96）では、後遺症の発生率は多臓器型で20%弱と、従来いわれているより極めて低くなっていました。適切な化学療法の早期導入によって後遺症が減ると考えられます。



10. 今後の課題は何ですか？

子どものLCHについては、かなり治療法が判ってきました。今後、再燃・後遺症を減らすにはどうしたらよいか、治療に反応せず急速に進行する患者さんをどう助けるかが課題です。おとなのLCHについては、子どものようにまとまったデータが少なく、どのような患者さんがどのくらいおられて、どのように治療を受けておられ、経過がどうなっているのか、といったことがまだよく判っていないのが現状です。まずそれを明らかにし、どのような患者さんにどのような治療がいいのかを探っていく必要があります。



LCH についてよくある質問と答え

(Ver. 2010/01)

1. LCH は遺伝しますか？

LCH 患者さんの 100 人に 1 人は家系内に LCH の患者さんがいるといわれています。また、一卵性双生児で一方が LCH の場合もうひとりも LCH になる率は高いといわれています。このことからすると、LCH になりやすいかどうかは、ある程度、遺伝的な要素があるかもしれません。しかし、明らかな遺伝性の病気ではありません。

2. LCH は「がん」の一種ですか？

LCH は「がん」なのかどうかはまだ結論が出ていません。LCH 細胞は単クローン性である、つまり、ある患者さんで増えている LCH 細胞の元をたどればひとつの LCH 細胞を起源としています。また、LCH 細胞に染色体異常が見られることがあります。これらのことは LCH が「がん」としての性格を持っていることを示しています。しかし、LCH は自然に小さくなって治ることがあります。また、LCH 細胞を体の外に取り出して育てても、どんどんいつまでも増え続けることはありません。このことから、LCH は真の「がん」とは言えません。

3. LCH と「がん」は関係がありますか？

LCH の患者さんの約 5%は、LCH 発症前または発症後に、急性白血病やリンパ腫などの悪性腫瘍を合併するといわれています。

4. レテラー・ジーベツ病 (Letterer-Siwe) とは何ですか？

LCH のかつての呼び名のひとつで、リスク臓器に病変のある多臓器型 LCH に相当します。1 歳までに発病することがほとんどです。皮膚の発疹、肝臓や脾臓の腫れ、リンパ節の腫れ、貧血などの症状がでます。ほとんどの場合、急速に症状が進み、治療をしないと死亡します。

5. ハンド・シューラー・クリスチャン病 (Hand-Schuller-Christian) とは何ですか？

LCH のかつての呼び名のひとつで、リスク臓器浸潤のない多臓器型 LCH に相当します。多くは幼児期に発病します。眼がとび出る、尿崩症、頭の骨が融けるのが主な 3 症状です。病気の経過はゆっくりしで、死亡することはあまりありません。

6. 好酸球性肉芽腫症 (eosinophilic granuloma) とは何ですか？

LCH のかつての呼び名のひとつで、単一臓器型 LCH に相当します。幼児期からおとなまで幅広い年齢で発病します。最も多いのは骨が融ける症状です。おとなでは肺単独病変も多くみられます。自然に治ることもあり、死亡することはほとんどありません。

7. リスク臓器とは何ですか？

LCH の病変が、肝臓/脾臓または肺・造血器にある患者さんは死亡率が高く、この 3 つをリスク臓器と呼びます。①肝浸潤は 3cm 以上腫れているまたは肝機能不全がある、生検で確かめられたとき、②脾臓浸潤は肋骨の下に 2cm 以上腫れているとき、③肺浸潤は CT で典型的な所見があるまたは生検で確かめられたとき、④造血器浸潤は、貧血 (ヘモグロビン 10g/dl 未満) または白血球数減少 (4,000 未満)、血小板減少 (10 万未満) があるとき、浸潤ありと診断します。造血器浸潤は骨髓検査をすると確かめることができます。

8. 中枢神経(CNS)リスク病変とは何ですか？

乳突蜂巣や眼窩、頭蓋底、副鼻腔などの骨に病変があり軟部組織腫瘍を伴う場合、尿崩症の頻度が高くなり、これらの病変を CNS リスク病変と呼びます。CNS リスク病変の場合、単一病変であっても化学療法が薦められます。

9. なに科で診てもらえばいいのでしょうか？

あちこちに病変がでます。それぞれの病変は、整形外科や耳鼻科、脳外科、皮膚科などの専門科で診てもらう必要がありますが、全体を診て総合的な治療方針を決めることが重要です。子どもであれば小児科の血液腫瘍専門医を受診することが必要です。おとなで肺だけの病変であれば呼吸器内科を受診するのが普通ですが、本当に肺だけの病変なのかどうか、の確認には一度は血液腫瘍内科を受診することが薦められます。多臓器型であれば血液腫瘍内科を受診するほうがいいでしょう。

10. 骨病変は全部きれいに切り取ったほうがいいのでしょうか？

骨病変を大きく削り取ると骨が再生しなくなります。骨が欠損したままとなり、骨は成長しなくなるので、お薦めできません。例えば、顎の骨を大きく削り取ってしまうと顔が左右非対称になります。一方、化学療法をした場合、その効果がでてくると骨は徐々に再生し融けていた骨が元の形に戻ってきます。骨が融けた部分を早く補強しないといけない場合、例えば頭の骨が融けて脳の表面の太い血管を外から傷つけて大出血の危険がある場合には、骨病変をきれいに取って人工骨を入れることがあります。

11. 抗がん剤以外の治療薬はありますか？

骨の病変に対して、非ステロイド系抗炎症剤（解熱鎮痛薬のたぐい）や骨粗鬆症の薬であるビスフォスフォネートが効いたという報告がありますが、その効果はまだ確かだとはいえません。今後、その効果を確かめていく必要があります。

12. 脳変性病変の治療はどうしたらいいのでしょうか？

脳変性病変は徐々に進行し、よくなることはないといわれています。進行をくい止めることが重要ですが、有効な治療法はわかっていません。日本では、γグロブリン療法が試みられています。

(参考資料3)

乳児 LCH 治療ガイドライン(2010)

1. 単一病変型に対する治療

国内の小児を対象とした後方視的な解析では、多くの例に化学療法が行われ、再燃率は低く、死亡例はなかった。単一骨型に対する化学療法の適応率は海外の観察研究²⁾に比べ高く(33% vs 8%)、再燃率は低かった(7% vs 18%)。特に、尿崩症の発症率が高いと言われる CNS リスク型³⁾では 70%以上の例に化学療法が適応され、再燃率は 5%で尿崩症の発症はみられなかった。一方、CNS リスク型以外の単一骨型では、73%が無治療または局所療法のみで経過観察され、そのうち 90%以上が再燃なく経過していた。皮膚病変型は、68%が無治療または局所療法で経過観察され、そのうち 8%が再燃し、無治療経過観察の 10%が多臓器型に移行した。再燃に影響する因子は見いだせなかった。これらのことより、

注：CNS リスク型とは眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う例をさす。

CNS リスク型以外の単一骨型、かつ、圧迫症状や著しい疼痛がない場合：無治療経過観察、搔爬術またはステロイド局所療法が推奨される。骨病変の完全除去を目的とした外科的処置は骨欠損を生じるため推奨されない。ただし、頭頂骨病変などで、脳の二次的な機械的損傷の危険性がある場合には、全摘除し人工骨を挿入することもある。

CNS リスク型、または、圧迫症状や著しい疼痛がある場合、経過観察中に病変の拡大がある場合：ビンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月が推奨される。

皮膚病変型：ステロイド外用剤で経過観察する。皮疹が拡大する場合、ビンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月が推奨される。多臓器型に移行する可能性があり注意深い観察を要する。

2010 年より日本において前向き観察研究である LSG-10 観察研究が開始される。

2. 多発骨型に対する治療

多発骨型は、生命予後は良好であるが、整形学的障害や尿崩症、難聴などの不可逆的病変が発現する可能性があり、これらの発症を低下させるために全身化学療法が推奨される。

国際臨床研究(LCH-III)では、VBL/PSL による 24 週間の治療が行われているが結果はまだ出ていない。日本の最初の臨床研究(JLSG-96)では、VCR/AraC/PSL、MTX/PSL を用いた 30 週間の治療が行われ、寛解導入反応率は 97%、再燃率は 24%、死亡率は 0%、3 年無イベント生存率 68.5%±8.3%、尿崩症の発症はなかった⁴⁾。2 番目の臨床研究(JLSG-02)では VCR/AraC/PSL、MTX/PSL、VBL/MTX/PSL+6MP を用いた 54 週間の治療が行われた。その中間解析では、寛解導入反応率は 91%、再燃率は 25%、死亡率は 1%、3 年無イベント生存率 65.3%±5.6%であった。全生存率、無イベント生存率ともに JLSG-96 と同等であった。

これらのことより、VCR/AraC/PSL または VBL/PSL による導入療法を用いた化学療法を 6-12 か月行うことが推奨される。

2010 年より日本において再燃率の低下をめざし JLSG-96/02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始される。

3. 多臓器型に対する治療

多臓器型は、生存率の向上と不可逆的病変の発症低下を目指し、全身化学療法が必須である。

日本の最初の臨床研究(JLSG-96)では VCR/AraC/PSL、MTX/PSL を用いた 30 週間の治療が行われた。寛解導入反応率は 76%、再燃率は 55%、死亡率は 5%、3 年無イベント生存率 28.8%±5.9%、尿崩症の発症率 13%であった⁵⁾。2 番目の臨床研究(JLSG-02)では VCR/AraC/PSL、MTX/PSL、VBL/MTX/PSL+6MP を用いた 54 週間の治療が行われた。その中間解析では、寛解導入反応率は 86%、再燃率は 29%、死亡率は 5%、3 年無イベント生存率 57.6%±5.6%であった。無イベント生存率は JLSG-96 を上回り、全生存率・無イベント生存率ともに VBL/PSL を用いた海外の臨床研究(DAL-HX⁶⁾、LCH-I⁷⁾、LCH-II⁸⁾の結果に比べ良好であった。

これらのことより、現在のところ多臓器型に対しては VCR/A から C/PSL による導入療法を用いた JLSG-02 が最も有効な治療と考えられる。治療レジメンの詳細は日本 LCH 研究グループのホームページ (<http://www.jlsg.jp>) に掲載されている。

2010 年より日本において更なる再燃率の低下をめざし JLSG-02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始される。

参考文献

1. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, et al. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ; 54: 98-102.
2. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37: 108-114.
3. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 228-233.
4. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43: 627-643.
5. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006; 107: 613-619.
6. Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin Padiatr*. 2000; 212: 139-144.
7. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001; 138: 728-734.
8. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111: 2556-2562.

表 1. 各病型の推奨治療ガイドライン

病型		推奨治療
単一 病変型	骨型	CNS リスク型以外、かつ、圧迫症状および著しい疼痛がない場合：無治療経過観察、掻爬術またはステロイド局所療法。骨病変の完全除去を目的とした外科的処置は骨欠損を生じるため推奨されない。 CNS リスク型、または、圧迫症状および著しい疼痛がある場合、経過観察中に病変の拡大がある場合：ピンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月 (LCH-III または JLSG-02 special C)。
	皮膚型	ステロイド外用剤で経過観察。皮疹が拡大する場合、ピンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月 (LCH-III または JLSG-02 special C)。 多臓器型に移行する可能性があり注意深い経過観察を要する。
多発骨型		VCR/AraC/PSL または VBL/PSL による導入療法を用いた化学療法を 6-12 か月。 (LCH-III、JLSG-96 または JLSG-02) 2010 年より JLSG-96/02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始。
多臓器型		VCR/AraC/PSL による導入療法を用いた化学療法を 12 か月 (JLSG-02)。 2010 年より JLSG-02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始。

CNS リスク型：眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う例。