

a), b)を2週間間隔で交互に、各6回

VCR 投与量は、体重<10kg のときは0.05mg/kg とする。

8-3-3. 早期維持相 A に GR/PR の多臓器群は後期維持相 C に進む

後期維持相 C の開始基準について (全コース共通)

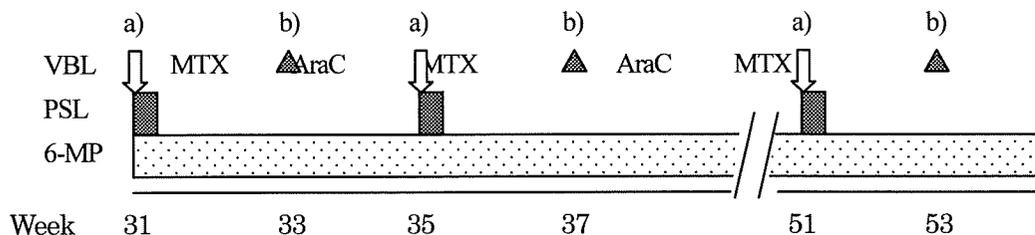
以下の①～③の全てを満たした時点ですみやかに治療を開始する。

①治療遂行に支障のある感染症や臓器障害 (「8-2-5-1. 症状に対する治療変更基準」参照) がみられない

②好中球数 500/ μ L 以上 (G-CSF 投与終了後 48 時間以上経過していること)

③血小板数 75,000/ μ L 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

後期維持相 C (第 31 週から第 54 週)



- a) ↓ VBL* 6mg/m²/day, 静注 max. 6mg Day1
 █ PSL 40mg/m²/day, 分3経口 Day1-5
 b) ▲ MTX 20mg/m²/day, 分1経口 Day1

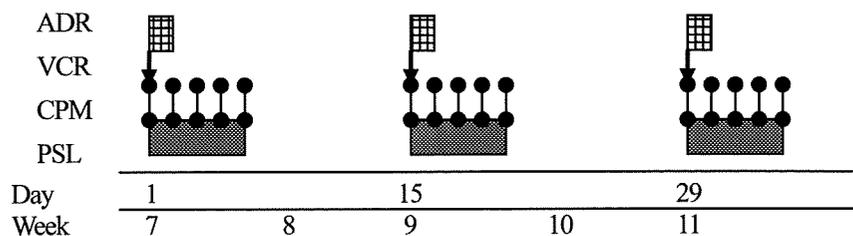
a), b)を2週間間隔で交互に、各6回

▨ 6-MP 30mg/m²/day, 分1経口, 連日 Week31-54

*VBL 投与量は、体重<10kg のときは0.2mg/kg とする。

8-3-4. 寛解導入 A に NR 例の多臓器型は寛解導入 B に進む

寛解導入 B (第 7 週から第 12 週)



- ▨ ADR 35mg/m²/day, 静注 Day1, 15, 29
 ↓ VCR* 1.5mg/m²/day, 静注 max. 2.0mg Day1, 15, 29
 ● CPM 200mg/m²/day, 静注 Day1-5, 15-19, 29-33
 █ PSL 40mg/m²/day, 分3経口 Day1-5, 15-19, 29-33

VCR 投与量は、体重<10kg のときは0.05mg/kg とする。

8-3-5. 寛解導入 B に GR/PR 例の多臓器型は早期維持相 B に進む

早期維持相 B の開始基準について (全コース共通)

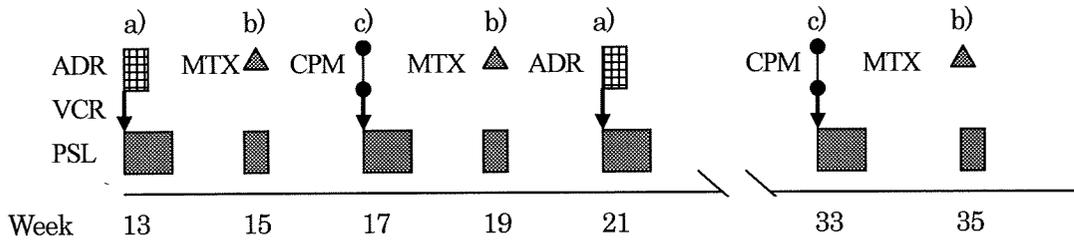
以下の①～③の全てを満たした時点ですみやかに治療を開始する。

①治療遂行に支障のある感染症や臓器障害 (「8-2-5-1. 症状に対する治療変更基準」参照) がみられない

②好中球数 500/ μ L 以上 (G-CSF 投与終了後 48 時間以上経過していること)

③血小板数 75,000/ μ L 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

早期維持相 B (第 13 週から 36 週)



- a) ADR 35mg/m²/day, 静注 Day1
- ↓ VCR* 1.5mg/m²/day, 静注 max. 2.0mg Day1
- PSL 40mg/m²/day, 分 3 経口 Day1-5
- b) MTX 60mg/m²/day, 1hr 点滴静注 Day1
- PSL 40mg/m²/day, 分 3 経口 Day1-3
- c) CPM 200mg/m²/day, 静注 Day1
- ↓ VCR* 1.5mg/m²/day, 静注 max. 2.0mg Day1
- PSL 40mg/m²/day, 分 3 経口 Day1-5

2 週間ごとに a), b), c), b), a), b), c), b), a), b), c), b) の順に

VCR 投与量は、体重 < 10kg のときは 0.05mg/kg とする。

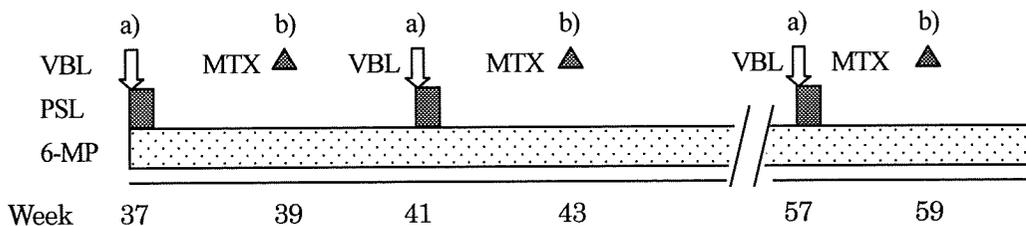
8-3-6. 早期維持相 B に GR/PR 例の多臓器群は後期維持相 C に進む

後期維持相 C の開始基準について (全コース共通)

以下の①~③の全てを満たした時点ですみやかに治療を開始する。

- ①治療遂行に支障のある感染症や臓器障害 (「8-2-5-1. 症状に対する治療変更基準」参照) がみられない
- ②好中球数 500/μL 以上 (G-CSF 投与終了後 48 時間以上経過していること)
- ③血小板数 75,000/μL 以上 (3 日以内に血小板輸血を行っていないこと)

後期維持相 C (第 37 週から第 60 週)



- a) VBL* 6mg/m²/day, 静注 max. 6mg Day1
 - PSL 40mg/m²/day, 分 3 経口 Day1-5
 - b) MTX 20mg/m²/day, 分 1 経口 Day1
- a), b) を 2 週間間隔で交互に、各 6 回

6-MP 30mg/m²/day, 分 1 経口, 連日 Week37-60

VBL 投与量は、体重 < 10kg のときは 0.2mg/kg とする。

8.4. 予期される有害反応

- ①アレルギー/免疫：アレルギー反応/過敏症
- ②血液/骨髄：骨髄抑制/血球減少
- ③心血管系：不整脈、左室機能障害、浮腫、高血圧、心嚢液/心膜炎、血栓症/塞栓症
- ④凝固：播種性血管内凝固、フィブリノーゲン/PT/APTT の異常

- ⑤全身症状 : 疲労、発熱、戦慄/悪寒、体重増加、体重減少
- ⑥皮膚 : 脱毛、出血斑/点状出血、皮膚乾燥、多形紅斑、掻痒症、発疹/落屑、蕁麻疹
- ⑦内分泌 : Cushing 様外観、SIADH
- ⑧消化器系 : 食欲不振、腹水、脱水、便秘、大腸炎、下痢、胃/十二指腸潰瘍、胃炎、消化不良/胸やけ、イレウス(神経性便秘)、粘膜炎、悪心/嘔吐、膵炎、口内炎、味覚異常
- ⑨出血 : 中枢神経系の出血、鼻出血、吐血、血尿、消化管出血、点状出血/紫斑、血便
- ⑩肝臓 : 肝機能障害、総ビリルビン/AST/ALT の異常、低アルブミン血症
- ⑪感染/発熱性好中球減少
- ⑫代謝 : アミラーゼ異常、高血糖、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症/高カリウム血症等の電解質異常
- ⑬骨格筋系 : 骨壊死(無血管性壊死)、筋脱力
- ⑭神経学 : 気分変動、神経障害(知覚性/運動性)、白質脳症関連の画像所見、けいれん発作
- ⑮眼球/視覚 : 眼球乾燥、緑内障
- ⑯疼痛 : 腹痛、関節痛、骨痛、頭痛、神経性疼痛
- ⑰肺 : 咳、呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎
- ⑱腎/泌尿生殖器 : 蛋白尿、排尿痛、クレアチニン異常、腎不全、残尿/尿閉
- ⑲その他 : 腫瘍崩壊症候群

8-5. 併用療法

再燃するまでは、試験期間中に以下のいずれの治療も行ってはならない。

- ・プロトコール治療に含まれない抗がん剤を用いた治療
- ・抗がん剤・非抗がん剤に関わらず臨床試験薬を使用した治療
- ・放射線による治療
- ・ビスフォスフォネートによる治療
- ・発熱・疼痛時の頓用以外でのNSAIDによる治療
- ・γグロブリンを除く生物学的製剤による治療

8-6. 支持療法

以下の支持療法が推奨されるが、記述に従っていなくともプロトコール逸脱とはしない。

(1) DIC

造血器浸潤のある例は、DICを合併する可能性が高い。すでにDダイマー高値や凝固線溶系の異常がみられる場合には、以下に示す抗DIC療法を適宜組み合わせて行う。

- ・蛋白分解酵素阻害剤
- ・ヘパリン製剤
- ・アンチトロンビンIII(ATIII)製剤
- ・抗線溶療法
- ・新鮮凍結血漿(FFP)

(2) 感染予防措置

- ① 手洗い(アルコール消毒が望ましい)
- ② ST合剤を0.1g(=0.1錠)/kg/day分2週3回を目安に経口投与する。

- ③ 血清 IgG 低値 (400 mg/dl 未満) の場合はグロブリン製剤の補充を行う。
- ④ 原則として、発熱を認めた場合直ちに医師が全身状態などを観察したのちに、各種培養を提出し empirical therapy を開始する。

9. 効果判定の方法と判定基準

寛解導入終了時、早期維持相終了時、後期維持相終了時で、臓器不全の有無と腫瘍径の変化などを血液検査や画像検査により評価し、「5-9. 治療反応の定義」の基準で判定する。

診断時、寛解導入終了時、早期維持相終了時、後期維持相終了時に、「5-10. 病勢の定義」の基準によって病勢評価を行う。また同時に LCH 病勢臨床スコア[25] (表 4) 用いスコアをつける。

10. エンドポイントと統計学的考察

10-1. エンドポイントの定義

10-1-1. 無イベント生存率 (Progression-free-survival)

寛解導入 A に対する NR/PD、治療中の増悪、再燃、有害事象、すべての死亡をイベントと定義する。不可逆的病変はイベントとしない。

登録日を起算日とし、上記のイベントが確認されたうち早い方までの期間とする。

寛解導入 A に NR/PD 例は治療開始日のイベントとする。

増悪および再燃は増悪あるいは再燃を確認した日のイベントとする。

無増悪生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

追跡不能例は追跡不能となる以前で無増悪生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

生存曲線、生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用い、その点推定値の 95 %信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。

10-1-2. 尿崩症発生率

尿崩症の発生率を集計する。診断日より 5 年時以上観察できた症例数を分母とし、診断後の尿崩症発生数を分子として百分率で算出する。

10-1-3. 有害事象発生率

フローシートに示すそれぞれの有害事象項目 (修正 CTCAE ver.3.0) について治療相別の grade3 以上の有害事象発生率を集計する。該当する治療相の一部以上を施行した症例数を分母とし、当該の有害事象発生数を分子として百分率で算出する。

10-1-4. 寛解導入 A の反応率

寛解導入 A の一部以上が遂行された症例数を分母とし、寛解導入 A 開始 6 週時点での GR/PR 例数を分子とし百分率で算出する。

10-1-5. 全生存率 (Overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。

生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

生存曲線、生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用い、その点推定値の 95 %信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。

10-2. エンドポイントの設定根拠

10-2-1. プライマリーエンドポイントの設定根拠

本試験は、小児 LCH の安全かつ有効で不可逆的病変のない治癒へ向けての治療法を開発することが第一の目的である。再燃と不可逆的病変の発現は密接に関連すること[5,21,26]が判明しているため、不可逆的病変のない

治癒を総合的に評価しうる指標として3年無イベント生存率をプライマリーエンドポイントに用いることとした。これは、成人領域の悪性腫瘍で第二相試験のプライマリーエンドポイントに用いられる奏効率などの短期のエンドポイントでは再燃率が高い小児 LCH に関しては十分な中間指標とはなり得ないことを考慮したこと、LCH-III 研究[5]と JLSG-96 研究[21]、アルゼンチンからの報告[26]からみて再燃のほとんどは診断後3年以内であると判断したためである。

10-2-2. セカンダリーエンドポイントの設定根拠

LCH-III[5]、JLSG-96[21]、アルゼンチンからの報告[26]から、再燃例は不可逆的病変発症率が高い。不可逆的病変の中で尿崩症は最も頻度が高く、診断後3-5年で発症してくることが多い[6]。そのため、診断後5年時点での尿崩症発症率をセカンダリーエンドポイントにあげる。本試験の治療レジメンの安全性は、治療相ごとの有害事象発生率によって評価する。DAL-HX[14]、LCH-II[15]、LCH-III[17]から、死亡例のほとんどは初期治療反応不良例であるので、VCR/AraC/PSLによる寛解導入とADR/CPM/VCR/PSLによる救済療法の有効性を再度検証するため、寛解導入Aの反応率と全生存率をセカンダリーエンドポイントにあげて解析する。

10-3. 症例集積見込み

JLSG-96/02の年間症例登録数から、年間集積症例数は、多臓器型が25例、多発骨型が15例、多発骨型以外の単一臓器型が25例と見込まれる。

本試験の登録期間は原則として、多臓器型と多発骨型の必要症例数が集積されるまでとする。したがって、ある病型では必要症例数達成後に登録期間が延長されることもあり得る。ただし、各病型において必要症例数が集積された時点で解析を行い、さらなる症例の集積が患者の不利益とならないことを確認する。

10-4. 臨床的仮説と登録数設定根拠

10-4-1. 多臓器型

多臓器型の本試験の主たる仮説は「診断時年齢18歳未満のLCHに対し、JLSG-02の早期維持相をVCRで強化する本プロトコール治療の3年無イベント生存率は、JLSG-02研究より優っている」である。必要症例数はSWOGの推奨する1アーム試験の生存に対する方法を適用した[27]。本試験の登録期間を4年間、その間継続的に症例登録がなされるものと仮定し、登録期間終了後3年間の追跡期間をおくとすれば、本試験のプライマリーエンドポイントである全体の3年無イベント生存率に対する帰無仮説(p_0)を55%、対立仮説(p_a)を70%とし(JLSG-02研究の中間解析の3年無イベント生存率58±6%に基づいた)、これを $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ にて検出するために必要な症例数は64例となる。10%が種々の理由によって不適格例として除外されると仮定すると必要症例数は71例となる。前述の年間期待症例数25例からみて、4年間の登録期間で必要症例数が十分集積できると考えられる。ただし本試験の実際の登録期間は必要症例数が集積されるまでとする。

10-4-2. 多発骨型

多発骨型の本試験の主たる仮説は「診断時年齢18歳未満のLCHに対し、JLSG-02の早期維持相をVCRで強化する本プロトコール治療の3年無イベント生存率は、JLSG-02研究より優っている」である。必要症例数はSWOGの推奨する1アーム試験の生存に対する方法を適用した[27]。本試験の登録期間を4年間、その間継続的に症例登録がなされるものと仮定し、登録期間終了後3年間の追跡期間をおくとすれば、本試験のプライマリーエンドポイントである全体の3年無イベント生存率に対する帰無仮説(p_0)を60%、対立仮説(p_a)を77%とし(JLSG-02研究の中間解析の3年無イベント生存率65±7%に基づいた)、これを $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ にて検出するために必要な症例数は47例となる。10%が種々の理由によって不適格例として除外されると仮定すると必要症例数は52例となる。前述の年間期待症例数15例からみて、4年間の登録期間で十分必要症例数が集積できると考えられる。ただし本試験の実際の登録期間は必要症例数が集積されるまでとする。

11. 観察研究推奨レジメン

11-1. 単一骨型の症例

病変の完全除去を目的とした外科的処置は推奨されない。

多発骨型に進展することはあるが多臓器型に進展することはまれである。

CNS リスク型以外で、圧迫症状や著しい疼痛がない例は、生検のみで自然軽快するかどうかを1-2か月経過観察する。

CNS リスク型、圧迫症状や著しい疼痛がある例、経過観察中に病変の拡大がある例は、ビンクアルカロイド/副腎皮質ステロイド療法または多臓器型の後期維持相Cに準じた治療が推奨される。

11-2. 皮膚単独型の症例

ステロイド外用剤で軽快するか1-2か月経過観察する。

皮疹が拡大するなら、多臓器型の後期維持相Cに準じた治療が推奨される。

多臓器型に進展する可能性があるので慎重な経過観察を要する。乳児では特に注意が必要である。

12. 文献

1. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 23-29.
2. Lahey E. Histiocytosis x--an analysis of prognostic factors. *J Pediatr.* 1975; 87: 184-189.
3. Imashuku S, Ikushima S, Hibi S. et al. Langerhans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan; Epidemiological studies. *Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 1: 241-246.
4. 衣川直子, 宮崎澄雄, 石井栄一ほか. 小児 Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) に関する第2回全国調査. *小児がん* 1998; 35:18-22.
5. Minkov M, Steiner M, Pötschger U, et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr.* 2008; 153: 700-705.
6. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42: 438-444.
7. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004; 50: 157-174.
8. 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.
9. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6: 2435-2441.
10. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46: 228-233.
11. Egeler RM, de Kraker J, Voûte PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol.* 1993; 21: 265-270.
12. Gadner H, Ladisch S: The treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S and Egeler RM editors, *Histiocytic Disorders of Children and Adults.* Cambridge: Cambridge University Press.; 2005. p 229-253.
13. 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.
14. Minkov M, Grois N, Heitger A. et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 39: 581-585.
15. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001; 138: 728-734.
16. Minkov M, Grois N, Arico M, et al: Preliminary result of the LCH-II clinical trial of the Histiocyte society. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41: 263.

17. 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.
18. Gadner H, Grois N, Minkov M. LCH-III/LCH-IV first & second line/LCH-CNS. Histiocyte Society Annual Meeting, 2008, Berlin
19. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 2682-2689.
20. 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.
21. Morimoto A, Kobayashi R, Maeda M, et al. Impact of reactivation on the sequelae of multi-system Langerhans cell histiocytosis patients. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 931-932.
22. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, et al. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep 2. [Epub ahead of print]
23. Åkefeldt SO, Belot A, Rabourdin-Combe C, et al. IL-17A-dependent regulation of dendritic cell survival and death. 25th annual meeting of the Histiocyte Society, 2009. [Abstract]
24. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1(8526): 208-209.
25. Donadieu J, Piguet C, Bernard F, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 770-776.
26. Pollono D, Rey G, Latella A, et al. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 696-699.
27. Lawless, J. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*, John Wiley and Sons, 1982

表1. 治療プロトコルの比較

対象	DAL-HX83/90	LCH-I	LCH-II	LCH-III	JLSG-96	JLSG-02
	SS-m 型/多臓器型	多臓器型	多臓器型	SS-m 型/多臓器型	SS-m 型/多臓器型	SS-m 型/多臓器型
治療期間 (月)	12	6	6	12, 12or6, 6*4	7.5	12
寛解導入 (6週間)	VBL/VP16/PSL	A) VBL/HD-mPSL B) VP16/HD-mPSL A or B: RCT (VBL 6 回/6 週)	A) VBL/PSL B) VBL/VP16/PSL A or B: RCT (VBL 6 回/6 週)	A) VBL/PSL B) VBL/MTX/PSL A or B: RCT*5 (VBL 6 回/6 週 or 12 回/12 週)	VCR/AraC/PSL	VCR/AraC/PSL
ピンクアルカロイド投与回数	(VBL 4 回/6 週)	(VBL 6 回/6 週)	(VBL 6 回/6 週)	(VBL 6 回/6 週 or 12 回/12 週)	(VCR 3 回/6 週)	(VCR 3 回/6 週)
維持療法	VBL/PSL +6MP*1 VP16/PSL*2	A) VBL B) VP16 A or B: RCT (VBL 18 回/18 週)	A) VBL/PSL +6MP B) VBL/VP16/PSL +6MP A or B: RCT (VBL 6 回/18 週)	A) VBL/PSL +6MP B) VBL/MTX/PSL +6MP A or B: RCT*5 (VBL 16 回/48 週)*6 (VBL 6 回/18 週)*7	VCR/AraC/PSL ⇔ MTX/PSL ↓ VBL/PSL ⇔ MTX +6MP (VCR 6 回/24 週) (VBL 6 回/24 週)	VCR/AraC/PSL ⇔ MTX/PSL ↓ VBL/PSL ⇔ MTX +6MP (VCR 6 回/24 週) (VBL 6 回/24 週)
全治療期間での投与回数/量	12 回/52 週	A) 24 回/24 週	A) 12 回/24 週	22-26 回/54 週*6 12 回/24 週*7	9 回/30 週 —	9 回/30 週 6 回/24 週
VCR (0.05mg/kg) 投与回数	—	—	—	—	—	—
VBL (6mg/m ²) 投与回数	900*1, 1850*2 2100-2300*3	B) 3600	B) 1800	—	—	—
VP16 投与量 (mg/m ²)	—	—	—	—	—	—

*1: DAL-HX83 の SS-m 型 *2: DAL-HX90 の SS-m 型 *3: DAL-HX83/90 の多臓器型 (MTX はリスク臓器浸潤のある多臓器型), *4: リスク臓器浸潤のある多臓器型, *5: RCT はリスク臓器浸潤のある多臓器型のみ, *6: 12 か月間治療の場合, *7: 6 か月間治療の場合
リスク臓器浸潤のない多臓器型は12か月と6か月のRCT, SS-m型は6か月, *5: RCT はリスク臓器浸潤のある多臓器型のみ, *6: 12 か月間治療の場合, *7: 6 か月間治療の場合

表2. 治療成績の比較

Parameters	多臓器型						SS-m 型		
	DAL-HX	LCH-I	LCH-II	LCH-III	JLSG-96	JLSG-02	DAL-HX	JLSG-96	JLSG-02
症例数	63	143	387	ND	59	112	34	32	63
初期反応率(6週時点) (%)	79	53	73	ND	76	86	94	97	91
RO+群	ND	45	62(56,68)*	71**	68	80			
NAD後の再燃 (%)	30	50	49	ND	55	29	18	24	25
RO+群	ND	45	40	26	40	32			
死亡率 (%)	19	20	17	ND	5	5	0	0	1
RO+群	ND	36	30	17	7	8			
初期反応不良群	69	36	36	ND	21	26			
治療開始後尿崩症発症率 (%)	12	14	16	ND	13	ND	3	0	ND
観察期間 (中央値)	7.5	4.9	3.5	ND	7.8	2.5	8.7	7.8	3.2

*カッコ内はそれぞれ、VBL/PSLのアーム、VBL/VPI16/PSLのアーム

**6週時点で反応不良例は寛解導入療法を繰り返し12週時点で評価

表3. 治療終了後の検査

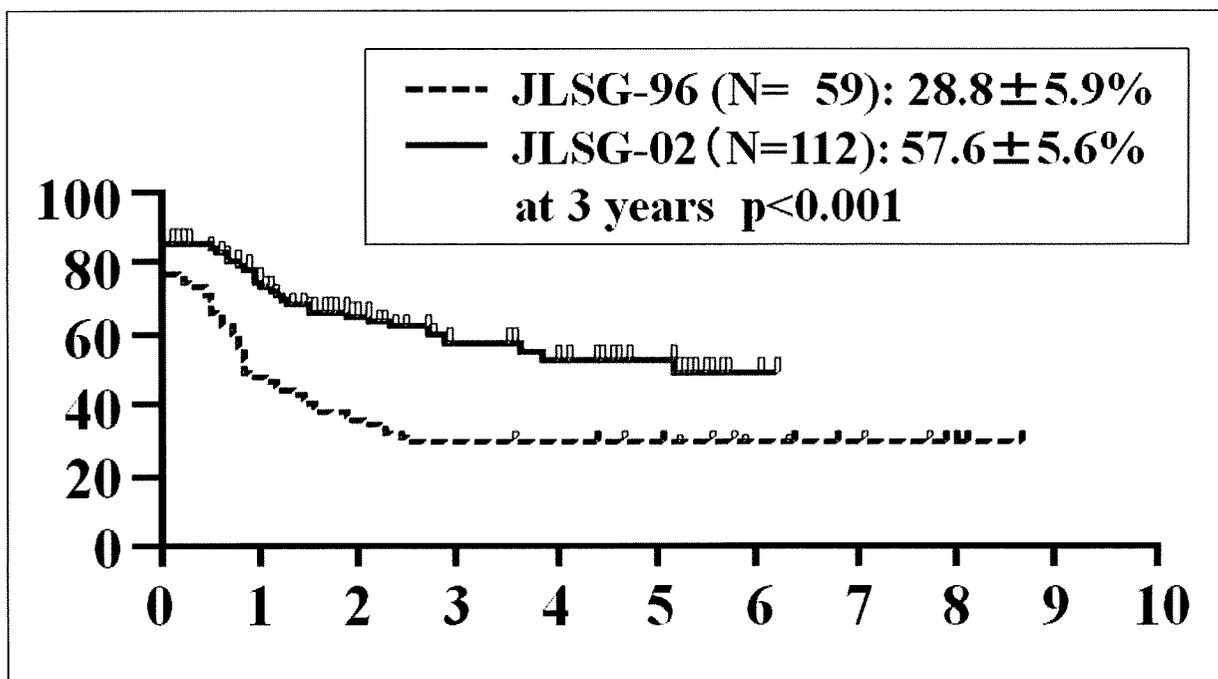
	多臓器型	多発骨型
治療終了1年まで		
身体所見	2週間ごと	1か月ごと
血液・尿検査	1か月ごと	2か月ごと
骨X線検査	6か月ごと	6か月ごと
発育	3か月ごと	3か月ごと
リスク臓器評価	3か月ごと	
頭部MRI (CNS病変・視床下部下垂体病変のあった例、CNSリスク型)	6か月ごと	
精神学的検査 (CNS病変があった例)	1年ごと	
治療終了1年～2年まで		
身体所見	1か月ごと	3か月ごと
血液・尿検査	2か月ごと	3か月ごと
骨X線検査	病変が疑われるとき	
発育	6か月ごと	6か月ごと
リスク臓器評価	6か月ごと	
頭部MRI (CNS病変・視床下部下垂体病変のあった例、CNSリスク型)	1年ごと	
精神学的検査 (CNS病変があった例)	1年ごと	
治療終了2年以降		
身体所見	2か月ごと	6か月ごと
血液・尿検査	4か月ごと	6か月ごと
骨X線検査	病変が疑われるとき	
発育	6か月ごと	6か月ごと
リスク臓器評価	6か月ごと	
頭部MRI (CNS病変・視床下部下垂体病変のあった例、CNSリスク型)	1年ごと	
精神学的検査 (CNS病変があった例)	1年ごと	

表 4. LCH の臨床病勢スコア

浸潤臓器	徴候	スコア
A 骨	骨痛あり	1
	骨痛なし	0
	眼窩または椎体で周囲臓器圧迫あり	2
	眼窩または椎体で周囲臓器圧迫なし	0
B 皮膚 (範囲)	≥25%	2
	5~25%	1
	<5%	0
軟部組織 (中枢神経を含む)	腫瘤の長径 ≥5cm	2
	腫瘤の長径 2~5cm	1
	腫瘤の長径 <2cm	0
リンパ節	≥2cm	1
	<2cm	0
発熱 (>38.5°C)	あり	1
	なし	0
C 肺 (単純 X 線または CT 画像)	気胸あり	2
	間質性病変あり	1
	正常所見	0
	(機能)	
人口呼吸管理または肺機能検査 <50%	5	
酸素吸入を要するまたは肺機能検査 50~80%	2	
機能不全なし、チアノーゼなし、酸素吸入不要	0	
肝腫大	臍下に達する	2
	3cm~臍上	1
	<3cm	0
脾腫大	臍下に達する	2
	2cm~臍上	1
	<2cm	0
AST/ALT	≥正常上限の 10 倍	2
	正常上限の 3~10 倍	1
	<正常上限の 3 倍	0
γ-GTP	≥正常上限の 10 倍	2
	正常上限の 3~10 倍	1
	<正常上限の 3 倍	0
アルブミン	過去 1 週間以内に補充	3
	補充は必要ないが <3.0 g/dl	1
	≥3.0 g/dl	0
血小板	過去 1 週間に 3 回以上輸血	4
	過去 1 週間に 1~2 回輸血	3
	<10 万だが輸血なし	2
赤血球	≥10 万	0
	過去 1 週間に 3 回以上輸血	4
	過去 1 週間に 1~2 回輸血	3
	ヘモグロビン <10 g/dl だが輸血なし	1
ヘモグロビン ≥10 g/dl	0	

図1

A 多臓器型の無イベント生存率



B 多発骨型の無イベント生存率

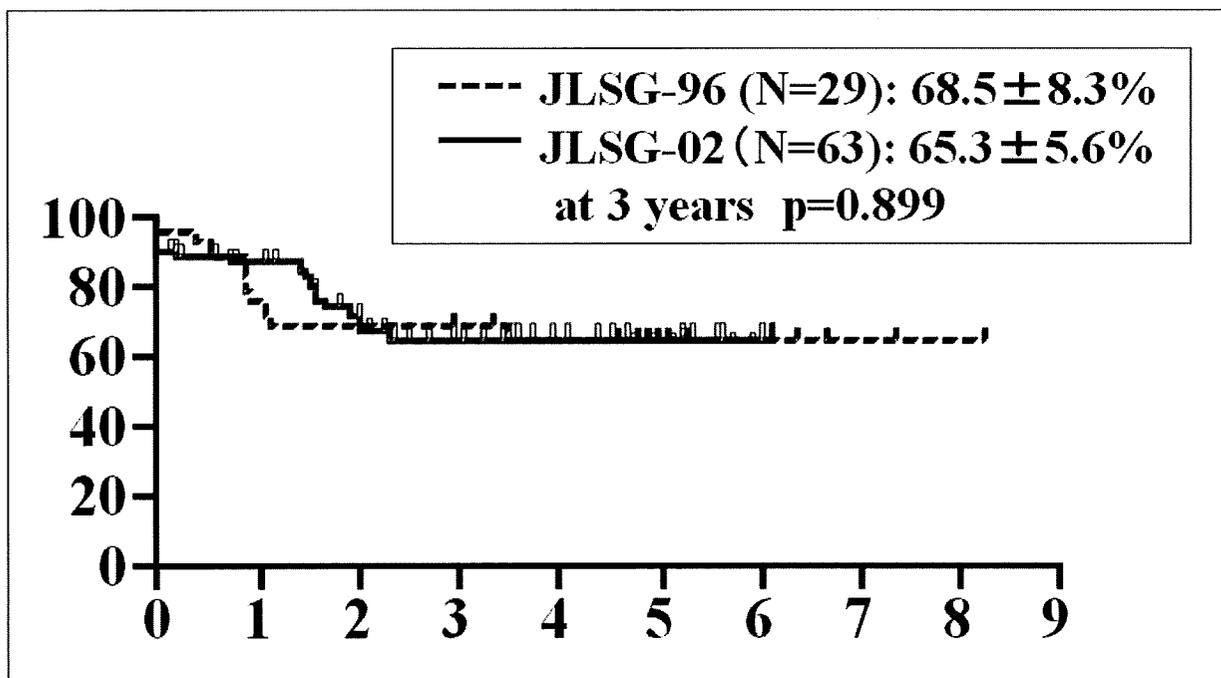
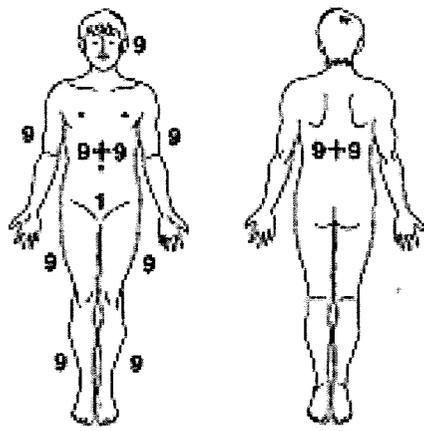
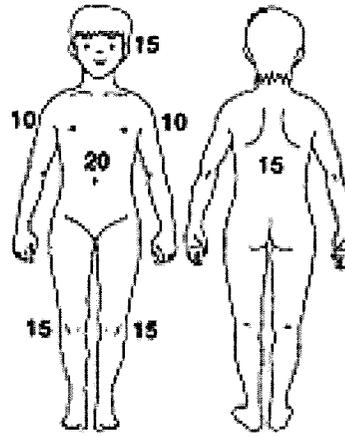


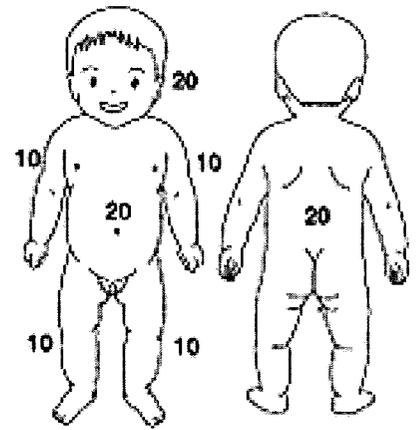
図2. 浸潤面積の算出



成人のための“9”の法則



小児



乳幼児

小児と乳幼児のための Blocker の法則

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	ココからはじ める小児がん 看護	へるす出版	東京	2009	111-11 6
Morimoto A	Langerhans histiocytosis	cell Schwab M	Encyclopedia of Cancer	Springer	New York	2009	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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巻 増刊号	1203- 1207	2009
塩田曜子	ランゲルハンス細胞組織球症	小児科診療	72巻 増刊号	278	2009
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	54(1)	98-102	2010
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

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Nationwide Survey of Single-System Single Site Langerhans Cell Histiocytosis in Japan

Akira Morimoto, MD,^{1*} Yasushi Ishida, MD,² Nobuhiro Suzuki, MD,³ Shouichi Ohga, MD,⁴
Yoko Shioda, MD,⁵ Yuri Okimoto, MD,⁶ Kazuko Kudo, MD,⁷ Eiichi Ishii, MD⁸
and HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology

Background. Since neither a standard treatment nor a protocol study for single-system single site (SS-s)-type Langerhans cell histiocytosis (LCH) exists, we conducted a nationwide survey in Japan to clarify the epidemiology and clinical outcome of this subtype. **Procedure.** Questionnaires regarding the clinical course of children with SS-s-type LCH diagnosed between 1995 and 2006 were sent to all members of the Japanese Society of Pediatric Hematology. **Results.** One hundred forty-six children with histologically proven SS-s LCH were evaluable. The most frequently affected organ was bone (82%), followed by skin (12%). Few patients (14%) had a CNS-RISK lesion defined by the Histiocyte Society. Patients with a skin lesion were diagnosed at a significantly younger age than patients with a bone lesion (median: 6 months vs. 5 years 11 months, $P < 0.001$). The treatment regimen varied, but one-third

of the patients in total and 71% of patients with a CNS-RISK lesion received chemotherapy that did not include etoposide. All but one patient attained remission. Ten patients (7%) showed reactivation. Of these, all eight with an initial bone lesion only exhibited reactivation in the bone(s). One patient with an initial skin lesion exhibited reactivation in the thymus. None of the patients died from disease progression or treatment complications. **Conclusions.** Our retrospective study, in which a relatively large proportion of the patients received chemotherapy, reveals that patients with SS-s LCH have a good prognosis. A prospective study should be conducted to confirm this and to identify the most effective and least toxic therapy for SS-s LCH. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:98–102.

© 2009 Wiley-Liss, Inc.

Key words: chemotherapy; epidemiology; Langerhans' cell histiocytosis; single system

INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is the most common histiocytic disorder characterized by the uncontrolled clonal proliferation of Langerhans cells. Its clinical manifestations and course are highly variable, and range from a self-healing solitary lesion to fatal multiorgan involvement [1]. LCH is classified into three distinct forms: single-system single site (SS-s), single-system multisites (SS-m), and multisystem (MS) type. An epidemiological study in Japan [2] has reported that the SS-s, SS-m, and MS types of LCH are diagnosed at a ratio of almost 1:1:1.

Several clinical studies have been performed to improve the outcome of LCH. These include international clinical trials run by the Histiocyte Society [3,4] and a Japanese clinical study performed by the Japan LCH Study Group (JLSG) [5]. These studies have improved the outcome of SS-m and MS-type LCH. However, in terms of SS-s-type LCH, a standard treatment or a protocol study for it is lacking [6]. To date, only one study has examined a large number of patients with single-system LCH, namely, the prospective observational study denoted as DAL-HX 83/90 [7]. Because it appears that the prognosis of patients with SS-s-type LCH is generally good, it is less common that chemotherapy is applied to them [6]. However, the patients with the craniofacial bone(s) (orbital, temporal, mastoid, sphenoidal, zygomatic, ethmoidal bones, the maxilla, paranasal sinuses, or anterior or middle cranial fossa) with intracranial soft tissue extension (the so-called CNS-RISK lesion(s)) had higher risk for the development of diabetes insipidus (DI) [8], and the LCH-III protocol study conducted by the Histiocyte Society suggests that chemotherapy should be offered to these patients, even if there is only a single lesion [9].

To further clarify the epidemiology, clinical outcome of SS-s-type LCH, we conducted a nationwide survey of LCH in Japan. We found that the rates of reactivation and sequelae were remarkably low in our cohort of SS-s LCH, in which a relatively large proportion of the patients received chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS

Data Collection

To compile the clinical data of new pediatric patients (age younger than 18 years at the time of diagnosis) with SS-s-type LCH who were diagnosed and treated between 1995 and 2006, the HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology (JSPH) sent questionnaires to all the hospitals in Japan in which pediatric hematologists (JSPH members) worked. The SS-s type of LCH was defined as the infiltration of LCH cells in one site of one affected organ, as confirmed by histology. The questionnaire asked about the diagnostic procedure, the age at diagnosis, the sex, the site of the lesion, the treatment, the occurrence of complications, and the outcome. We received replies from 294 of 320 hospitals (92%). Eventually, the details of 174 patients from 81 hospitals were

¹Department of Pediatrics, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan; ²Division of Pediatrics, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ³Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁵Division of Pediatric Oncology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; ⁶Division of Hematology Oncology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan; ⁷Department of Pediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; ⁸Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Ehime University, Toon, Japan

The authors all state that there is no potential conflicts of interest.

Grant sponsor: Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

*Correspondence to: Akira Morimoto, Department of Pediatrics, Jichi Medical University School of Medicine, 3311-1, Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan. E-mail: akira@jichi.ac.jp

Received 19 January 2009; Accepted 2 July 2009

© 2009 Wiley-Liss, Inc.

DOI 10.1002/pbc.22224

Published online 2 September 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

complied. Of these, 28 patients were excluded from this study for following reasons: 5 because they had multisystem-type disease, 7 because they had multifocal bone type disease, and 16 because the diagnosis was not confirmed by biopsy and histology.

Statistical Analysis

The age of diagnosis of the patients was compared by using the Mann–Whitney *U*-test. In patients with bone lesion, the therapeutic modality and the factors affecting reactivation including gender, age at diagnosis, the region affected at onset, and type of initial treatment were analyzed by using the chi-square test. *P*-values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

One hundred forty-six patients with SS-s LCH from 71 hospitals were evaluable. The median observation time was 3.3 years. The diagnosis was based on the presence in the lesional cells of CD1a antigen and/or Birbeck granules (98 patients), langerin antigen (1 patient), and S100 protein (31 patients), or the hematoxylin–eosin staining findings (16 patients). There were 77 males and 69 females (Table I). The median age at diagnosis was 4.8 years, ranging from 0.0 to 16.8 years. The most frequently affected organ was bone (120 patients, 82%), followed by skin (18 patients, 12%). The site of the bone lesion was a CNS-RISK in 21 patients, the skull or facial bone other than a CNS-RISK lesion in 49, the vertebra in 8, the extremities in 26, the pelvis in 5, and the thorax in 11. The age of diagnosis of the patients with a CNS-RISK lesion was significantly lower than that with other bone lesions (median age: 3 years 7 months vs. 6 years 3 months, $P = 0.021$). Of the patients with a skin lesion, 61% were less than 1 year old and were significantly younger than those with a bone lesion (median age: 6 months vs. 5 years 11 months, $P < 0.001$). The patients with a bone lesion were more frequently male (male/female ratio: 1.22), especially in those

with a lesion on an extremity (ratio: 2.25). In contrast, neither gender was more likely to have a skin lesion.

Of the patients with a bone lesion, 33% were treated with chemotherapy, 35% were treated with curettage, and 23% received a biopsy only. More than 70% in the patients with a CNS-RISK lesion and nearly two-third of patients with vertebral bone lesion received chemotherapy. The frequency of receiving chemotherapy in patients with a CNS-RISK lesion was significantly high compared to in patients with other bone lesions (15/21 vs. 24/99, $P < 0.001$).

Of the patients with a skin lesion, 28% were treated with chemotherapy, while 56% were treated with biopsy only and remaining patients received surgical treatment or corticosteroid therapy (Table II). Although the chemotherapy regimen used varied, none of the patients received etoposide. All but 1 patient (99%) attained remission, but 10 patients (7%) subsequently suffered a reactivation. None of the patients died of disease progression or treatment complications. At last follow-up, 144 of 146 (99%) did not have active disease (Table II).

All eight patients with reactivated disease and an initial bone lesion exhibited a skeletal reactivation only (two in the same site at onset, one in another site, and five in multiple sites). Of the two reactivated patients with an initial skin lesion, the reactivation occurred in the skin in one and in the thymus in the other. The median duration from diagnosis to reactivation was 4 months (range, 0.1–2.5 years) (Table III). Any factors including gender, age at diagnosis, the region affected at onset, and the type of initial treatment were not associated with reactivation of LCH involving a single bone in this analysis (Table IV).

Six patients (4%) had late sequelae. Four with an initial bone lesion had orthopedic sequelae. Two patients suffered developmental impairments: one patient with a thymus lesion had a developmental impairment due to hypoxia arising from airway obstruction, while the other patient, who had a lesion on the intracranial mass, had a developmental impairment because of damage during surgery. None of the patients had DI. There was no correlation between reactivation and the sequelae (Table III).

TABLE I. Characteristics of Patients With SS-s LCH

Site involved	n (%)	Gender (M/F)	Age at diagnosis (median)
Bone	120 (82)	66/54	5m to 16y 9m (5y 11m)
CNS-RISK lesion ^a	21 (14)	14/7	6m to 14y0m (3y7m)*
Non CNS-RISK lesion ^b	49 (34)	26/23	10m to 16y0m (7y4m)
Extremities	26 (18)	18/8	5m to 15y3m (4y5m)
Thorax/shoulder	11 (8)	1/10	1y7m to 9y8m (5y0m)
Vertebra	8 (5)	5/3	11m to 16y9m (11y2m)
Pelvis	5 (3)	2/3	2y6m to 13y2m (7y0m)
Skin	18 (12)	9/9	0m to 14y1m (6m) [#]
Soft tissue	2 (1)	1/1	3m and 4y3m
Oral mucosa	2 (1)	1/1	1m and 6y7m
Thymus	2 (1)	0/2	5m and 3y0m
Lymph node	1 (1)	0/1	1y6m
Intra cranial mass	1 (1)	0/1	1m
Total	146 (100)	77/69	0m to 16y9m (4y10m)

m, months; y, years. ^aCombined lesions in the orbital, temporal, mastoid, sphenoidal, zygomatic, ethmoidal bones, the maxilla, paranasal sinuses, or anterior or middle cranial fossa, with intracranial soft tissue extension; ^bSkull or facial bone lesion other than CNS-RISK lesion; *Significantly young compared to patients with other bone lesion ($P = 0.021$); [#]Significantly young compared to patients with the bone lesion ($P < 0.001$).

TABLE II. Initial Treatment and Outcome of SS-s LCH (n (%))

Site involved	Initial treatment										Outcome				
	Curettage / resection		Local		Systemic		Radiation		Chemotherapy		Attained remission	Subsequent reactivation	Status at last follow-up		
	None									NAD			AD	Sequelae	
Bone	120	27 (23)	42 (35)	7 (6)	4 (3)	1 (1)	39 (33)	120 (100)	8 (7)	119 (99)	1 (1)	4 (3)			
CNS-RISK lesion ^a	21	2 (10)	3 (14)	0	1 (5)	0	15 (71) [#]	21 (100)	1 (5)	21 (100)	0	0			
Non CNS-RISK lesion ^b	49	8 (16)	28 (57)	0	1 (2)	1 (2)	11 (22)	49 (100)	3 (6)	49 (100)	0	2 (4)			
Extremities	26	11 (42)	5 (19)	3 (12)	1 (4)	0	6 ^c (23)	26 (100)	2 (8)	26 (100)	0	1 (4)			
Thorax/shoulder	11	3 (27)	4 (36)	2 (18)	1 (9)	0	1 (9)	11 (100)	2 (18)	10 (91)	1 (9)	0			
Vertebra	8	1 (13)	0	2 (25)	0	0	5 ^c (63)	8 (100)	0	8 (100)	0	1 (13)			
Pelvis	5	2 (40)	2 (40)	0	0	0	1 (20)	5 (100)	0	5 (100)	0	0			
Skin	18	10 (56)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	0	5 (28)	17 (94)	2 (11)	17 (94)	1 (6)	0			
Other	8	0	4 (50)	0	0	0	4 (50)	8 (100)	0	8 (100)	0	2 (25)			
Total	146	37 (25)	47 (32)	8 (5)	5 (3)	1 (1)	48 (33)	145 (99)	10 (7)	144 (99)	2 (1)	6 (4)			

NAD, no active disease; AD, active disease. ^aCombined lesions in the orbital, temporal, sphenoidal, zygomatic, ethmoidal bones, the maxilla, paranasal sinuses, or anterior or middle cranial fossa, with intracranial soft tissue extension; ^bSkull or facial bone lesion other than CNS-RISK lesion; ^cIncluding one patient received treatment combined chemotherapy and radiation; [#]Significantly high incidence compared to patients with the other bone lesion ($P < 0.001$).

DISCUSSION

In this study, we retrospectively analyzed 146 patients with SS-s LCH. Although the pediatric hematologists in over 90% of the hospitals in Japan answered the questionnaire we sent, it remains possible that some patients were excluded because they were under the care of an orthopedist or dermatologist.

In our cohort, the organ that was most frequently affected was bone (over 80% of the patients had a lesion in bone), followed by skin. The patients with a skin lesion were younger than those with a bone lesion, while males developed SS-s LCH more frequently than women. These features were quite similar to those of the cohort studied by the DAL-HX study [7]. They were also consistent with the results of an epidemiological study that found, of unifocal LCH patients, 70% had a bone lesion, 77% of the patients with a skin lesion were less than 1 year old, and males were more often affected by the disease than females (male/female ratio: 1.3) [10].

The involvement of CNS-RISK lesion(s) carry an about threefold-risk for the development of DI which is the hallmark of central nervous system involvement in LCH [8]. Of patients enrolled onto DAL-HX83/90, LCH-I, and LCH-II, majority of whom were MS or SS-m-type LCH, 43% had CNS-RISK lesion(s) [8]. In our SS-s cohort, only 14% of patients had a CNS-RISK lesion, who were significantly younger than patients with other bone lesion. The frequency of the CNS-RISK lesion might rise as SS-s, SS-m, MS, and the disease stage progress.

We found one-third of the patients with a bone lesion were treated with chemotherapy. In particular, more than 70% of patients with a CNS-RISK lesion and nearly two-thirds of patients with a vertebral bone lesion received chemotherapy. A considerable proportion of the patients with a skin lesion (28%) also received chemotherapy. In the DAL-HX study [7], only 8% of patients with a single bone lesion were given systemic treatment. In the LCH-III protocol study chemotherapy is offered to patients with vertebral lesion(s) as well as CNS-RISK lesion(s), even if only a single lesion is present [9]. However, in general, few patients with unifocal bone lesion are treated with chemotherapy. Indeed, in one report from a neurosurgeon, only 3 of 27 (11%) patients with unifocal LCH in a craniospinal site were treated [11].

Regardless of the type of treatment, almost all patients attained remission, and none of the patients died of disease progression or treatment complications. Some patients suffered from reactivation, mostly within a year after diagnosis. In patients exhibiting reactivation, all with only an initial bone lesion showed reactivation in bone(s), whereas some patients with a skin lesion suffered a reactivation in areas other than skin and progressed to multisystem-type LCH. These features were also similar to those of the cohort described by the DAL-HX study [7]. As previously reported [12], isolated cutaneous LCH in infants may be an aggressive disorder that can progress to multiorgan involvement.

The rates of both reactivation and sequelae of LCH involving a single bone in our study were low compared to the rates reported in the DAL-HX study (8/120 vs. 22/121; $P = 0.007$, and 3/120 vs. 25/121; $P < 0.001$, respectively) [7]. Four of the 120 patients (3%) with a bone lesion suffered from orthopedic consequences and two patients with lesions in special areas other than the skin or bone suffered from developmental impairment. In contrast, the DAL-HX study reported that sequelae were already present at diagnosis in 10% of patients with a bone lesion, and that more than half of the sequelae involved orthopedic disabilities, followed by neurologic

TABLE III. Characteristics of the Patients Who Suffered a Reactivation or Sequelae

Initial site	Gender	Age at diagnosis	Initial treatment	Reactivation		Sequelae
				Site	Interval ^a	
Bone						
CNS-RISK lesion ^b	M	1y3m	Chemotherapy	Multiple bone	1y0m	None
Non-CNS-RISK lesion ^c	M	6y1m	Curettage	Multiple bone	3m	None
Non CNS-RISK lesion ^c	F	12y10m	Curettage	Single same bone	1y0m	None
Non-CNS-RISK lesion ^c	F	12y7m	Systemic steroid	Single same bone	1m	None
Upper limb	M	4y7m	None	Multiple bone	3m	None
Lower limb	M	2y5m	None	Multiple bone	2m	None
Thorax	F	7y1m	Curettage	Multiple bone	3m	None
Shoulder	F	7y5m	Chemotherapy	Single other bone	2y6m	None
Skin						
	M	5m	None	Thymus	5m	None
	F	6m	Chemotherapy	Skin	9m	None
Bone						
Non-CNS-RISK lesion ^c	M	12y5m	Curettage	None		Bone defect
Non-CNS-RISK lesion ^c	F	8y5m	Curettage	None		Bone defect
Lower limb	M	2y0m	Chemotherapy	None		Bone fracture
Vertebra	M	16y9m	Chemotherapy	None		Flat bone
Thymus	F	5m	Chemotherapy	None		DD
Cranial mass	F	1m	Resection	None		DD

DD, developmental disorder; m, months; y, years. ^aInterval from diagnosis; ^bCombined lesions in the orbital, temporal, mastoid, sphenoidal, zygomatic, ethmoidal bones, the maxilla, paranasal sinuses, or anterior or middle cranial fossa, with intracranial soft tissue extension; ^cSkull or facial bone lesion other than CNS-RISK lesion.

consequences, and DI and/or anterior pituitary dysfunction. A retrospective study from Argentina had similar results as the DAL-HX study: of 161 patients with single-system unifocal LCH, reactivation occurred in 17.4%, and sequelae, mainly orthopedic problems, developed in 19.1% (the mean follow-up time was 4.8 years) [13]. However, this study did not include information on the type of treatment which these patients received [13].

No factor associated with reactivation of LCH involving a single bone was found in this analysis. We speculate that the low rate of patients with a CNS-RISK lesion, who have intrinsically high risk of DI, and the high rate of applying chemotherapy to these patients in our cohort could be responsible for this as well as the low rates of

reactivation and sequelae in our cohort. Most reactivations occurred within 1 year from diagnosis in our study, which suggests that the observation time (median 3.3 years) is sufficient for determining the reactivation rate of our cohort. However, the observation time in our study is too short to draw conclusions with regard to the sequelae rate, because while DI usually developed within 3 years after diagnosis, the rates of neurological consequences increased rapidly 10 years after diagnosis, and the incidence of orthopedic abnormalities and growth retardation accrued with each passing year after diagnosis [14].

In conclusion, we conducted a retrospective study of patients with SS-s LCH in Japan and found that a relatively large proportion received chemotherapy and that the prognosis was generally good. A prospective study should be conducted to confirm these results and to identify the most effective and least toxic therapy for SS-s LCH.

TABLE IV. Factors Affecting Reactivation in Patients With a Bone Lesion

Variables	Reactivation	P-value
Gender		
Male	4/66	0.769
Female	4/54	
Age at diagnosis^a		
<6 years old	3/59	0.464
>6 years old	5/59	
Region		
CNS-RISK lesion ^b	1/21	0.700
Other than CNS-RSK lesion	7/99	
Treatment		
Chemotherapy	2/39	0.639
Other than chemotherapy	6/81	

^aData of age at diagnosis were missing in two patients; ^bCombined lesions in the orbital, temporal, mastoid, sphenoidal, zygomatic, ethmoidal bones, the maxilla, paranasal sinuses, or anterior, or middle cranial fossa, with intracranial soft tissue extension.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the physicians who participated in this study. This work was supported by a Grant for Research on Measures for Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:157–174.
- Imashuku S, Ikushima S, Hibi S, et al. Langerhans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan; epidemiological studies. *Int J Hematol Oncol* 1994;1:241–246.
- Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728–734.