

201024127A

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
標準治療の確立と新規治療法の開発

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成23(2011)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. Histiosociety Meeting Abstract		5
2. 小児ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対する リスク別臨床研究」の実施計画書		7
3. LCHに関する最新学術情報		11
4. 第4回LCH全国患者会プログラム		20
5. 頭蓋骨LCHの診療ガイドライン2010		21
6. 椎体LCHの診療ガイドライン2010		24
7. JLSG-02に登録された成人例の多病変型 ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の中間報告		27
8. 中枢神経変性LCHのフォローアップガイドライン2010		28
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	33

I. 総括研究報告書

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

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)症例の集積、中央病理診断、患者検体の保管、(2)標準治療の確立、(3)病態解明による新規治療法の開発、(4)社会(医師、患者)への啓発、(5)全身的な長期フォローアップの確立。【結果】(1)JPLSGの疫学研究を用いた症例登録と中央診断システムの確立、(2)小児再発/難治性LCHに対する治療法調査の論文発表、臨床研究実施計画書の作成、(3)LCHに対する新規治療薬開発のための基礎研究、(4)患者会やホームページ・講演によるLCHの啓発、頭蓋骨および椎体のLCHに対する診療ガイドライン作成、(5)LCHに伴う中枢性尿崩症の調査を行った。【結論】本研究により乳児LCHの治療成績向上のための基礎が構築できた。

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 国立成育医療研究センター
臨床研究センター センター長
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 国立成育医療研究センター
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
上出利光 北海道大学遺伝子病制御研究
所・分子免疫学 教授
工藤寿子 静岡こども病院
血液腫瘍科 科長

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態不明の希少疾患で、皮膚や骨、頭蓋内病変など症状は多彩で、約10%が致死的である。認知度は低く、しばし

ば診断が遅れ、標準治療はない。頻回に再燃し長期の経過をたどり、成長・発達障害、尿崩症、中枢神経変性症などの不可逆的病変を残すことが多い。よって、乳児LCHの中央診断と検体保存、標準治療の確立、病態解明による新規治療法開発、社会への啓発、長期フォローアップを目的とする。

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) 症例の集積、中央病理診断、患者検体の保管
- 2) 標準治療の確立
- 3) 病態解明による新規治療法の開発
- 4) 社会(医師、患者)への啓発
- 5) 全身的な長期フォローアップの確立

(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を匿名化して取り扱う。

C. 研究結果

(1) 症例の集積、中央病理診断、患者検体の保管 (森本、藤本)

a) JPLSGの疫学研究が開始された。これにより小児LCHの新規症例が登録される。JPLSG疫学研究のIRB承認が得られた施設から登録が開始される。

(2) 標準治療の確立 (森本、塩田、今村、工藤)

a) 小児の再発/難治性LCHに対する、2CdA療法 (Imamura T, et al. Int J Hematol. 2010)、造血細胞移植療法 (Kudo K, et al. Bone Marrow Transplant. 2010)、ビスフォスフォネート療法 (Morimoto A, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010) についての調査結果を論文に発表した。

b) 本邦における神経変性LCHを発症した例のLCH治療について解析し、VCR/AraC療法の神経変性LCH発症に及ぼす効果について解析し論文発表した (Imashuku S, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010)。

c) JLSG-02プロトコールに登録された初期治療反応不良の小児LCHについて解析し学会発表した (Kudo K, et al. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society)。 (参考資料1-1)

d) JPLSGによる「小児ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対するリスク別臨床研究」の実施計画書を完成させた。 (参考資料2)

3) 病態解明による新規治療法の開発 (森本、藤本、石井、今村、上出)

a) 小児LCH患者の診断時の血清中サイトカイン/ケモカインを網羅的に解析した結果を学会で発表した (Morimoto A, et al. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2010)。 (参考資料1-2)

b) 単球から分化した未熟樹状細胞がオステオポンチン(OPN)を発現していること、この未熟樹状細胞を破骨細胞に分化させると培養上清中のOPNが早期から上昇すること、OPNの受容体であるCD44およびintegrin αV は未熟樹状細胞から破骨細胞へと分化が進むに従い発現が上昇することが明らかにした。

4) 社会 (医師、患者) への啓発 (石井、塩田、

五味、吉川、工藤)

a) 日本LCH研究会のホームページ (<http://www.jlsg.jp/papers.html>) にLCHに関する学術情報を掲載した。 (参考資料3)

b) 医師向けに乳児LCHについての解説を行った。 (森本 哲. 第4回大阪呼吸器シンポジウム. 2010年8月、森本 哲. 第52回日本小児血液学会. 2010年12月)

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。 (参考資料4)

(第4回全国患者会: 2010年8月1日京都 メルパルク京都、参加家族: 21家族、参加医師: 工藤寿子、森本 哲、塩田曜子、今村俊彦、他8名)

d) LCHの解説/総説を発表した (村上一郎, 他. 中山書店. 2010)。

e) 頭蓋骨LCH、椎体LCHの診療ガイドラインを作成した。 (参考資料5, 6)

f) 多病変型LCHに対しては成人であっても乳児LCHと同様に化学療法が必要であることを啓発した (森本 哲, 他. 第72回日本血液学会, 2010年9月)。 (参考資料7)

g) 特異な経過をとった小児LCHの症例を報告した (金林純子, 他. 日本小児皮膚科学会雑誌. 2010、Oh Y, et al. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2010、塩田曜子, 他. 第52回日本小児血液学会, 2010年12月、濱田淳平, 他. 臨床内分泌up date, 2011年1月、塩田曜子, 他. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 堺, 2010年8月、足立晋介, 他. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 2010年8月)

(5) 全身的な長期フォローアップの確立 (藤本、塩田、福田、五味、吉川)

a) 中枢神経変性LCHの神経学的follow up基準を作成した。 (参考資料8)

b) 最も頻度の高い不可逆的病変である中枢性尿崩症(CDI)について、JLSG-96/02登録症例を対象に詳細に調査した。348例の小児の多病変LCH (観察期間の中央値5年) の中で、CDIを合併したのは43例であった。うち、25例は化学療法開始時、既にCDIを発症しており、化学療法開始後にCDIを発症したのは18例 (5.6%) であった。化学療法前にCDIを合併していた25例

のうち2例は化学療法によってCDIが治癒した。JLSG-96/02プロトコール治療後のCDI発症率は、海外の報告（15%前後）に比べ低かった。

D. 考察

(1) 日本の小児血液疾患を診療する施設のほとんどすべて、計166施設が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) 小児LCHの治療に関する前方視的研究（JLSG-96/02）と後方視的調査研究を基に、小児の多発骨型および多臓器型LCHのさらなる治療成績向上を目指した臨床研究プロトコールが完成した。

(3) 種々の炎症性サイトカイン/ケモカインはLCHの多臓器への浸潤に、OPNはLCH細胞から破骨細胞への分化に、重要な役割をしており、これらはLCH治療のターゲットになる可能性がある。

(4) LCHについての情報は、患者家族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。脳外科医、整形外科医、血液内科医への啓発によりLCH治療成績向上につながると考えられる。

(5) 不可逆的病変の中で最も重要なCDIと中枢神経変性LCHの長期の詳細な経過観察により、より適切な治療介入が可能になると考えられる。

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) 村上一郎、林 一彦、森本 哲. ランゲルハンス細胞組織球増殖症. 青笹 克之、森井 英

一編. 癌診療指針のための病理診断プラクティス リンパ球増殖疾患. 中山書店. 東京. 2010. 295-303.

2) 金林純子, 八木宏明, 平塚恵, 伊東充宏, 香川二郎, 池谷健, 坂口公祥, 堀越泰雄, 工藤寿子. 出生時より多発する皮疹がみられたLangerhans細胞組織球症. 日本小児皮膚科学会雑誌. 29: 119-122, 2010

3) Imamura T, Sato T, Shiota Y, Kanegane H, Kudo K, Nakagawa S, Nakadate H, Tauchi H, Kamizono J, Morimoto A. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. Int J Hematol. 91: 646-651, 2010

4) Kudo K, Ohga S, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Hasegawa D, Nagatoshi Y, Kato S, Ishii E. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant. 45: 901-906, 2010

5) Imashuku S, Shioda Y, Tsunematsu Y, Imamura T, Morimoto A. VCR/AraC chemotherapy and ND-CNS-LCH. Pediatr Blood Cancer. 55: 215-216, 2010

6) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, Nakagawa S, Nakadate H, Tauchi H, Hama A, Yasui M, Nagatoshi Y, Kinoshita A, Miyaji R, Anan T, Yabe M, Kamizono J. Nationwide Survey of Bisphosphonate Therapy for Children With Reactivated Langerhans Cell Histiocytosis in Japan. Pediatr Blood Cancer. 56: 110-115, 2011

7) 森本 哲. LCHの病態解明と治療の進歩. 第52回日本小児血液学会総会 教育セッションテキスト. 2010. 26-29

2. 学会発表

1) Morimoto A, Nakamura S, Shioda Y, Imamura T, Oh Y, Imashuku S, Momoi M. Comprehensive analysis of serum cytokine/chemokine and growth factors in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Boston

USA, October 2010.

2) Oh Y, Morimoto A, Itoh T, Kashii Y, Gunji Y, Momoi M. A case of case of Langerhans cell histiocytosis with a recurrent CNS mass lesion successfully treated with 2-chlorodeoxyadenosine. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Boston USA, October 2010.

3) Kudo K, Morimoto A, Imamura T, Shioda Y, Sato T, Ishii E, Horibe K, Kinugawa N, Tsunematsu Y, Imashuku S. Outcome of poor responders at 6 weeks of induction therapy: JLSG-02 protocol study for multisystem Langerhans cell histiocytosis in Japan. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Boston USA, October 2010.

4) 森本 哲、島崎千尋、高橋 聡、吉川浩平、黒田梨恵、脇田 久、小林 裕、金兼弘和、秋山聖子、今宿晋作. JLSG-02に登録された成人例の多病変型ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の中間報告. 第72回日本血液学会, 横浜, 2010年9月

5) 森本 哲. LCHの病態解明と治療の進歩. 第52回日本小児血液学会, 大阪, 2010年12月

6) 塩田曜子, 宇野光昭, 細谷要介, 清谷知賀子, 森 鉄也, 新井勝大, 金子 剛, 黒田達夫, 宮寄治, 中澤温子, 熊谷昌明. 骨病変をともしなわなない広範な軟部組織病変を呈したランゲルハンス細胞組織球症の3例. 第52回日本小児血液学会, 大阪, 2010年12月

7) 濱田淳平, 竹本幸司, 勢井友香, 平井洋生, 伊藤卓夫, 戒能幸一, 藤澤由樹, 石井榮一. 下垂体前葉機能低下を合併したランゲルハンス細胞組織球症の1例. 臨床内分泌up date, 札幌, 2011年1月

8) 森本 哲. Langerhans histiocytosis in childhood. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 堺, 2010年8月

9) 塩田曜子, 熊谷昌明, 細谷要介, 宇野光昭, 清谷知賀子, 森 鉄也, 恒松由記子. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children: a case of honeycomb lung without risk-organ involvement. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 堺, 2010年8月

10) 足立晋介, 林 藍, 濱田裕之, 木崎善郎, 小野 滋, 森本 哲. A case of pulmonary LCH

with recurrent life-threatening pneumothorax treated with prednisolone and 6-mercaptopurine. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 堺, 2010年8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

ABSTRACTS: SCIENTIFIC SESSION III

OUTCOME OF POOR RESPONDERS AT 6 WEEKS OF INDUCTION THERAPY: JLSG-02 PROTOCOL STUDY FOR MULTISYSTEM LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN JAPAN

Kazuko Kudo, Akira Morimoto, Toshihiko Imamura, Yoko Shioda, Takashi Sato, Eiichi Ishii, Keizo Horibe, Naoko Kinugawa, Yukiko Tsunematsu, Shinsaku Imashuku

The Japan LCH Study Group, Shizuoka Children's Hospital

Introduction: Although pediatric patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis (MS-LCH) have attained a better prognosis recently, poor responders at 6 weeks of induction therapy remain to show high mortality rates from 36% to 69%. We analyzed the outcome of poor responders treated by the JLSG-02 protocol. **Patients and Methods:** Between January 2002 and June 2009, 141 pediatric patients with newly diagnosed MS-LCH received a 6 week-Induction A therapy consisting of cytosine arabinoside (AraC), vincristine (VCR), and prednisolone (PSL). Median age at diagnosis for all patients was 17 months (range, 1 to 205 months). Poor responders at 6 weeks were switched to another 6 week- salvage therapy called Induction B, which consists of doxorubicin, cyclophosphamide, VCR, and PSL. Cyclosporine A was added for the patients with progressive disease (PD). **Results:** Of 141 patients, 21 (14.9%) were determined to be poor responders (14 as noresponse (NR) and 7 as PD). Median age of these patients at diagnosis did not differ significantly from other patients (NR; 22 months, PD; 14 months); however, RO involvement at diagnosis was significantly higher (poor responders vs. responders; 15/21 vs. 51/120, $p=0.014$, and PD vs. NR; 7/7 vs. 8/14, $p=0.040$). Two PD patients died prior to receiving Induction B therapy. Of 19 patients treated with Induction B therapy, 10/14 (71%) of NR patients and 2/ 5 (40%) of PD patients had a good response to this salvage therapy. Of the 12 responders, seven (5 NR and 2 PD) developed subsequently reactivations. However, all 12 patients except one are alive. Regarding RO involvement at diagnosis between the 12 responders and 9 poor-responders to Induction B therapy, it was significantly different (6/12 vs. 9/9, $p=0.012$). A total of 5 patients (4 poor responders to Induction B and 1 reactivation after Induction B) underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-SCT). Of whom, 2 patients, who had PD to Induction A and PD/NR to Induction B, were alive with no active disease, but 3 died of transplantrelated complications. Another patient without receiving transplant died of disease progression. Thus, the outcome of these 21 non-responders to Induction A therapy was; 14 alive and 6 dead (2 early, 4 late death) with 70.6% of the 3-year overall survival rate, at a median follow-up of 3 years. **Conclusions:** Induction B therapy is considered effective for poor responders to Induction A therapy; however, further refinement of treatment is required. In future, early introduction of experimental trials, such as combination chemotherapy with 2-chlorodeoxyadenosine and high dose AraC or Allo-SCT may be needed to rescue the PD patients.

ABSTRACTS: SCIENTIFIC SESSION I

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF SERUM LEVELS OF CYTOKINES/CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Akira Morimoto, Sachie Nakamura, Yoko Shioda, Toshihiko Imamura, Yukiko Oh, Shinsaku Imashuku, Mariko Momoi

Jichi Medical University School of Medicine, National Center for Child Health and Development, Kyoto Prefectural University of Medicine, Takasago Seibu Hospital, Japan; LCH Study Group, Japan

Introduction: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is characterized by a proliferation of CD1a-positive LCH cells intervening with activated T cells, macrophages, eosinophils and multinucleate giant cells, and associated with the lesional 'cytokine storm'. In the LCH lesions, it has been shown that proinflammatory cytokines, chemokines and other proteins such as RANK-RANKL, OPG play a role. Clinical features of LCH are quite variable from single system (SS) to multi- system (MS) diseases. To date, however, it remains unknown how these lesional 'cytokine storm' is reflected on plasma/serum as a marker of disease activity in a whole body. In this study, we comprehensively analyzed serum levels of cytokines/ chemokines and growth factor in pediatric patients with various types of LCH. **Materials and Methods:** Collected serum samples at diagnosis of LCH were stored until assay at -80C, which were from 7 cases of risk organ positive (RO+) MS disease, 16 cases of risk organ negative (RO-) MS disease, 15 cases of SS disease and from 28 control children. Using Bio-Plex suspension array system (BIO-RAD Laboratories), we measured 48 kinds of serum humoral factors, including IL-1 α ;, IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-2R α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-12p40, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, SCF, LIF, IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , TNF- β , TRAIL, CXCL1, CXCL9, CXCL10, CXCL12, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL11, CCL27, MIF, Basic FGF, HGF, β -NGF, PDGF-BB, SCGF- β and VEGF in each specimen. **Results:** In all LCH patients, serum levels of IFN- α 2, TNF- β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-3, IL-1a and IL-13 were significantly high ($p < 0.05$), compared to those in controls. In particular, MS LCH patients showed significantly ($p < 0.05$) high serum levels of IL-12p70, IFN- γ , M-CSF, IL-10, VEGF, IL-7, HGF, CCL2, CCL4, CCL7, CXCL1, CXCL9 CXCL10 and CXCL12, compared to controls. It was also noted that serum levels of sIL-2R, IL-12p40, IL-18 and IL8 were significantly higher in RO+MS LCH than those in RO-MS LCH, SS LCH and controls. **Conclusions:** In LCH patients, lesional inflammatory cytokines/chemokines and dendritic cell/macrophage activating factors are reflected on serum as a marker of disease activity. Among the patients with various types of LCH, patients with MS LCH, particularly with RO+MS disease showed high serum inflammatory chemokines, indicating that the progression of the disease is correlated with an increase of serum factors. It is thought that these chemokines play a major role in the LCH involvement in multiple organs. The inflammatory cytokines/ chemokines may become the therapeutic targets of MS LCH.

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

LCH 委員会

小児ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対する リスク別臨床研究実施計画書

JLSG-10

Ver. 1.0

厚生労働省科学研究費補助金 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標準治療の確立と新規治療法の開発」班

研究代表者/研究事務局

森本 哲

所属機関：自治医科大学小児科

2010年3月1日 実施計画書第1版作成(ver.0.1)

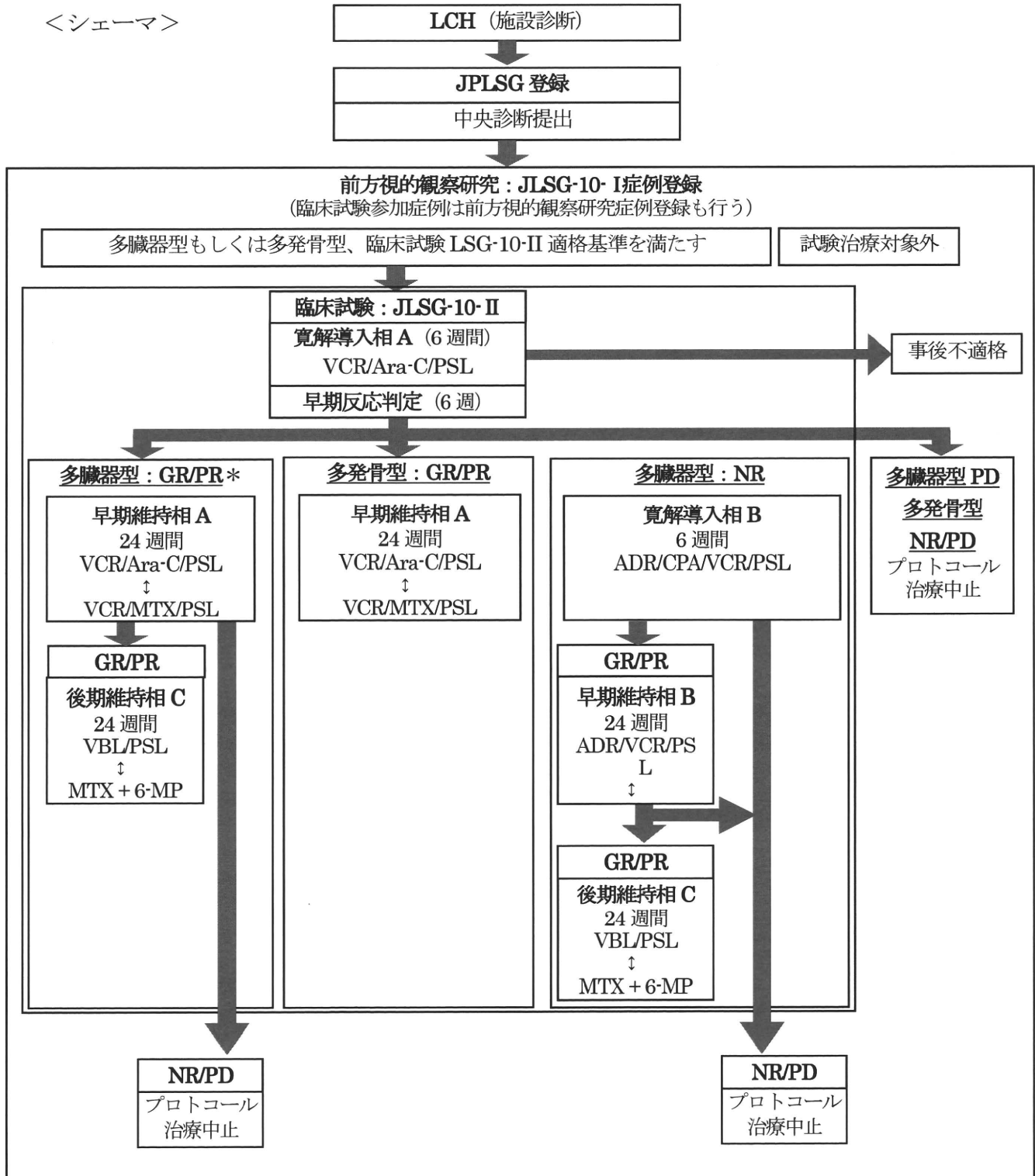
2010年11月2日 実施計画書第2版作成(ver.0.2)

0. 概要

0.1. シェーマ

本臨床研究は、小児 LCH 全例の登録および前方視的観察研究(JLSG-10-I)、多臓器型および多発骨型を対象とした早期維持相の強化した化学療法による再燃率低下の検証多施設共同第 II 相臨床試験 (JLSG-10-II)を含んでいる。多臓器型および多発骨型以外の群は治療内容を規定せず前方視的観察研究とする。

<シェーマ>



0.2. 目的とエンドポイント

本臨床研究は、小児 LCH の治療成績の向上を目的とし、前方視的観察研究と臨床試験を組み合わせで行う。

- 1) 前方視的観察研究により、20 歳未満の新規に診断された LCH の治療実態と予後を把握する。
- 2) 臨床試験により、多臓器型および多発骨型の 20 歳未満の新規に診断された LCH に対し、ビンクアルカロイドを強化した化学療法を行うことにより、JLSG-02 臨床試験と比べて再燃率が低下するかどうかを検証する。

《JLSG-10-I：前方視的観察研究における評価項目》

- ・無イベント生存期間・率
- ・全生存期間・率
- ・不可逆的病変の発症率

《JLSG-10-II：多臓器型および多発骨型を対象とした早期維持相の強化した化学療法による再燃率低下の検証多施設共同第 II 相臨床試験における評価項目》

プライマリーエンドポイント

- ・病型別の無イベント生存期間・率

セカンダリーエンドポイント

- ・有害事象発生率
- ・全生存期間・率
- ・寛解導入相 A の反応率
- ・LCH 病勢臨床スコアの妥当性
- ・不可逆的病変の発症率

0.3. 対象

《JLSG-10-I：前方視的観察研究》

20 歳未満の新規に診断されたランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の全例。ただし中央病理診断で LCH と診断されなかった例は除く。

《JLSG-10-II：臨床試験》

JLSG-10-I の対象のうち、多臓器型と多発骨型とする。

0.4. 治療の選択について

本臨床研究登録症例は全例が JLSG-10-I 登録症例である。その中でも多臓器型および多発骨型で適格

性を満たし、JLSG-10-II 臨床試験参加に関する同意が取得できた症例を II. 「多臓器型および多発骨型を対象とした早期維持相の強化した化学療法による再燃率低下の検証多施設共同第 II 相臨床試験 (JLSG-10-II)」への登録症例とする。

(1) JLSG-10-II 臨床試験登録例は、JLSG-10-II 試験治療を行う。

(2) (1)以外の症例は代諾者またはおよび患者と担当医が相談の上、通常診療の範囲で適切な治療を行い、その内容と予後を観察する。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数：I. 前方視的観察研究 198 例、II. 臨床試験 123 例（多臓器型 71 例、多発骨型 52 例）

総試験期間：計 7 年間

登録期間：2011 年 7 月 1 日～2015 年 6 月 30 日（4 年間）

追跡期間：2018 年 6 月 30 日まで（登録期間終了後 3 年）

ただし、臨床試験の多臓器型および多発骨型の両者の登録数を満たした時点で、前方視的観察研究、臨床試験ともに登録受付を終了する。

0.6. 治療計画概要

JLSG-10-I：前方視的観察研究

JLSG-10-II：多臓器型および多発骨型を対象とした早期維持相の強化した化学療法による再燃率低下の
検証多施設共同第II相臨床試験

LCHに関する最新学術情報 (<http://www.jlsg.jp/papers.html>)

第15回 最新学術情報(2010.8)

最近掲載されたLCH関連の論文抄録を紹介します。

1) 「頸椎のLCH：中国の単一施設での30年の経験」

Langerhans cell histiocytosis of the cervical spine: a single Chinese institution experience with thirty cases.

Jiang L, et al. Spine. 2010 Jan 1;35(1):E8-15.

【研究デザイン】頸椎LCHの後方視的検討。【目的】現在の診断と治療方針の安全性と効果を評価する。【背景】頸椎LCHは稀であるため、その診断と治療プロトコールは未だ確立していない。

【方法】過去10年間に頸椎LCHと診断された例が30例あった。診断を確定するため治療前に全例で生検が行われた。第一選択として多くの例で固定術が行われた。単一病変で骨融解や軟部組織腫瘍が著明な例に対しては低線量の放射線照射が、多発病変に対しては化学療法が行われた。悪性腫瘍が疑われた例や神経症状がある例、極度の変形がある例、不安定性がある例に対しては外科療法が行われた。【結果】診断時の平均年齢は14.2歳(1.5~41歳)であった。頸部痛(96.7%)が最も多い訴えで、次いで可動域制限(70%)、神経症状(36.7%)、斜頸(30%)であった。4例に多発病変があった。14例に環軸椎の病変があり、16例に軸椎より下部の病変があった。40%の例は傍脊椎へ、30%の例は硬膜外腔へ、56.3%の例は椎弓根や横突起へ、それぞれ伸展する軟部組織病変を伴っていた。1例に脊椎端板の破壊があった。CTガイド下の経皮的針生検により91.2%が診断可能であった。18例は保存的治療を受け(1例が固定術のみ、13例が放射線療法、2例が化学療法、2例が化学療法+放射線療法)、12例は手術療法を受けた。軸椎の椎体浸潤を認めた3例は、環軸椎前方脱臼の固定術を受けた。環軸椎の外側塊の破壊を認めた3例は自然融合が生じた。全例で初期症状は消失し、再燃した例はなかった。後方視的にみると、60%の例では外科療法が避けられた。25例の平均の観察期間は61.6か月であった。著明な椎体骨の扁平化を認めた例では、椎体

2) 「LCHのサルベージ療法としての2-CdA、Histiocyte SocietyのLCH-S-98プロトコールの結果」

2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society.

Weitzman S, et al. Pediatr Blood Cancer. 2009 Dec 15;53(7):1271-6.

【背景】Histiocyte Societyの前向き第二相試験であるLCH-S-98で、LCHのサルベージ療法としての2-CdA単剤治療の有効性を評価した。【方法】初期治療に反応しなかった高危険群と中間危険群のLCH患者、および再燃した低危険群のLCH患者を対象とし、2~6コースの2-CdA治療後の、治療反応性と生存について評価した。【結果】45例(55%)の患者はリスク臓器(肺または肝臓、脾臓、造血器)に浸潤があり(R0+)、37例(45%)はリスク臓器浸潤がなかった(R0-)。R0+群では22%が反応良好で44%は病変が進行、R0-群では62%が反応良好で11%は病変が進行した。2年の予測生存率は、R0+群で48%、リスク臓器以外に再燃したR0-群で100%、リスク臓器に再燃したR0-群で67%であった。2年の予測生存率は全体で68%であった。2-CdAに対し反応不良であった群の73%が死亡した。2歳以上の患者では65%が生存したが、2歳未満の患者では30%しか生存しなかった。治療に反応した群では診断から2-CdA治療までの期間の中央値は26か月であったのに対し、反応しなかった群では5か月であった。診断から12か月未満で2-CdA治療を受けた群では治療反応率は21%であったが、12か月以上で治療を受けた群では57%であった。【結論】2-CdAはLCHに対し有効である。2-CdAの奏功率は、リスク臓器浸潤のある患者よりも低危険群の多臓器型や多発骨型の患者において高い。2-CdAに反応しない患者は高リスクで致死率が高い。2-CdA治療時の年齢および診断から2-CdA治療ま

高比は 20.0%から 44.9%に、外側塊高比は 22.2%から 56.8%に改善した。【結論】頸椎 LCH は傍脊椎や硬膜外腔、椎弓根、そして脊椎端板や椎弓板にまで伸展する軟部組織病変を伴うことが多い。CT ガイド下の針生検は安全で有効性が高い。頸椎 LCH の予後は一般的には良好である。通常は保存的療法で十分であり、手術療法は脊髄症や単不全麻痺などの重大な神経症状を伴う場合に行うべきである。

3) 「LCH のおける、脳脊髄液中バイオマーカーと神経変性」

Biomarkers in the cerebrospinal fluid and neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis.

Gavhed D, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Dec 15;53(7):1264-70.

【背景】IL-17A 関連の炎症疾患と考えられる LCH の合併症としての進行性神経変性は、重大な認知障害および運動障害をもたらす可能性がある。この合併症を早期に発見し、治療介入の効果を評価する必要があり、進行している神経変性を発見し重症度の評価を可能にするバイオマーカーには価値がある。中枢神経 LCH 症例において、進行している神経変性 LCH の脳脊髄液中のバイオマーカーを検討した。【方法】内分泌障害や神経運動障害、認知障害、行動障害に加え、画像検査で中枢神経 LCH の所見のある 9 例において、LCH 診断後 4~12 年経過した時点で、脳脊髄液中のニューロフィラメントタンパク質軽鎖 (NF-L)、グリア細胞線維性酸性タンパク質 (GFAP)、総タウタンパク質 (TAU) を測定した。2 例は経時的に測定した。対照として 100 例の新規診断された急性リンパ性白血病を用いた。【結果】検査した 9 例中、4 例で NF-L、6 例で TAU、8 例で GFAP が上昇していた。NF-L と GFAP は、患者群は対象に比べ有意に ($P < 0.001$) 高値であった (TAU は対照群では測定せず)。最も臨床症状および画像所見が重篤な中枢神経 LCH の患者では、NF-L と GFAP 値は最も高かったが、一方、全身性病変のない 3 例の患者では TAU 値は低く NF-L 値も正常または軽度上昇にとどまっていた。NF-L 値は、神経変性が画像上進行している例のほうが、非進行例に比べ

での期間は、治療反応性と生存率に有意に影響する。

4) 「好酸球性肉芽腫における MMP-9 の発現とマクロファージ解析の重要性」

Expression of matrix metalloproteinase-9 and significance of a macrophage assay in eosinophilic granuloma.

Zyada MM. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Dec;13(6):367-72.

ほとんどの好酸球性肉芽腫 (免疫が関連する病変) は悪性度が高いとは考えられていないが、治療後に再燃する例もある。【目的】好酸球性肉芽腫における、MMP-9 と浸潤マクロファージの重要性と関連を調べる。【方法】免疫組織化学的ストレプトアビジン-ビオチン複合法を用い、MMP-9 とマクロファージのマーカーである CD68 の発現を 13 例の好酸球性肉芽腫で調べた。そのうち 3 例は局所再燃した。【結果】LCH 細胞の多くは MMP-9 陽性で、CD68 も陽性であった。好酸球性肉芽腫における MMP-9 の発現とマクロファージ数の間には有意に高い関連性があり ($p < 0.001$)、再燃例の病変部位では MMP-9 と CD68 の平均発現量は高かった。【結論】好酸球性肉芽腫においてマクロファージと MMP-9 は局所再燃に関連しており、両者の連携作用があるのかもしれない。よって、これらの発現は、好酸球性肉芽腫の悪性度や再燃を示す予後因子となるかもしれない。

高い傾向にあった ($p=0.07$)。特に、これらの患者では頻回の髄液穿刺が困難であった。【結論】脳脊髄液中のNF-LとTAU、GFAP値は中枢神経LCHにおいて高値である。もしこれらのマーカーが、中枢神経LCHの初期マーカー、疾患の進展度のモニター、中枢神経LCHの治療効果の評価として有効であるならば、大きな価値がある。

5) 「側頭骨LCHにおける感音性難聴の予後指標」
Prognostic indicators for sensorineural hearing loss in temporal bone histiocytosis. Saliba I, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 Dec;73(12):1616-20.

【目的】(1) 側頭骨LCHにより感音性難聴が発症する可能性を浮き彫りにする。(2) 病理学的に感音性難聴への進展を評価する。(3) LCHの耳嚢への浸潤の画像所見を明らかにする。(4) 側頭骨LCHにおける感音性難聴の予後因子を明らかにする。【方法】1954年～2008年の間に刊行された側頭骨LCHに関連した感音性難聴の論文をMEDLINEにより検索し論評した。12編の関連論文があり18例の症例が見つかった。自験例もこれらに加えた。臨床像の特性と発症頻度を明らかにするため、LCHによる感音性難聴、および三半規管と蝸牛の障害に焦点をあて、論文を解析した。

【結果】側頭骨LCH例の10%が感音性難聴を呈していた。平均年齢は小児では3.5歳、成人では35.5歳であった。男女比は1対1.14であった。13例は片側性で、6例が両側性、1例は多臓器型LCHであった。蝸牛障害が4例頭骨病変に、三半規管障害が20例頭骨病変に見られた。三半規管の中で、外半規管が障害されることが最も多かった。23耳で聴覚についての記載があり、15が感音性難聴、残りが混合性または伝音性難聴であった。10耳は高度難聴で、耳嚢の破壊の程度にかかわらず治療後に改善した例はなかった。治療前に聴力が正常であった例、中等度難聴の例、高度難聴であった例、それら全例で蝸牛は侵されていない。しかし、一つまたは二つの半規管が浸潤されていた。25の側頭骨病変のうち15病変で、治療後に画像上は耳嚢病変の回復を認められた。治療開始6か月で再石灰化が起こっていた。【結論】LCHにおいては、治療開始前の聴力レベルが

6) 「LCHの多発骨病変：単一臓器型と多臓器型での臨床像の比較」

Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems.

Imashuku S, et al. Int J Hematol. 2009 Nov;90(4):506-12.

LCHは単一臓器型のこともあるし多臓器型のこともある。両病型ともに、多発骨病変を伴うことがあるが、その骨浸潤の違いについては体系的に比較されたことはない。2002年から2007年の間にJLSG-02研究に登録された小児の初発LCHの中で、骨のみの多発病変(SMFB)が67例、骨病変をとともなう多臓器型(MSB)が97例あり、両者で骨浸潤の様式が違うのか、それらの違いが転帰に関連するのかを解析した。統計学的解析にMann-Whitney U testとFisher's exact test、その他の方法を用いた。初発年齢はSMFBで有意に高かった($p<0.001$)が、症例あたりの骨病変の数は両病型で差はなかった。両病型ともに、頭蓋骨病変が最も多く、次いで椎体骨病変であった。側頭骨病変($p=0.002$)、耳錐体骨($p<0.001$)、眼窩病変($p=0.003$)、頬骨病変($p=0.016$)は有意にMSBに多かった。治療反応性は両病型の間で差はなかったが、尿崩症の発症率はMSBに有意に高かった($p<0.001$)。尿崩症を発症するリスクが高い骨病変を伴うMSB型LCHでは、尿崩症発症を防ぐ新たな手段が求められる。

治療後の聴力の子後指標となると考えられる。再石灰化は聴力回復に必須であるけれども、画像上の回復は治療後の聴力改善に結びつく因子ではない。

7) 「LCHの眼窩浸潤」

Orbital involvement in langerhans cell histiocytosis.

Vosoghi H, et al. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2009 Nov-Dec;25(6):430-3.

【目的】広範な病像を呈するLCHにおいて、眼窩浸潤の頻度や重大性をより明らかにするために、LCH症例の解析を行った。【方法】1992年から2007年の間にセントジュード小児病院でLCHの診断を受け治療された全症例の診療記録を後方視的に解析した。年齢、性別、臨床的特徴、画像所見、治療、病期、眼窩浸潤、尿崩症の有無を調査した。【結果】24例（うち男児16例）のLCH症例があり、それらを評価した。診断時年齢は中央値24か月（4～179か月）で、観察期間は中央値75か月（6～186か月）であった。9例（37.5%）に眼窩浸潤があった（6例は初発症状として、3例はその後の経過で出現）。そのうち2例は眼窩の単一病変から進行性LCHへと進展した。眼窩病変を伴った全例のほか、8例が診断時から、1例が病期進行時に、全身化学療法を受けた。6例（25%）、が尿崩症を発症し（そのうち2例は眼窩浸潤陽性）、1例は多発骨型で5例は多臓器型であった。【結論】本研究では、LCHの1/3の症例に眼窩浸潤を伴い、その多くは多発骨型または多臓器型であった。集学的治療という観点での、総合的な精査と経過観察が必要である。小病変では局所搔爬またはステロイド注入、進行病変では全身化学療法による治療に対し、通常、反応は良好であり、外科的切除や放射線照射といった強引な局所療法はほとんどの例で適応とならない。

8) 「LCH：成人患者における口腔内/歯周浸潤」

Langerhans cell histiocytosis: oral/periodontal involvement in adult patients.

Annibaldi S, et al. Oral Dis. 2009 Nov;15(8):596-601.

【目的】LCHはクローン性増殖する多臓器疾患である。骨や粘膜はリスク臓器に分類されていないが、それらへの浸潤は疾患増悪の危険性を増加させるかもしれない。口腔や歯周の病変は、それらに関連した兆候や症状、機能喪失により、重大なQOLの低下を招く。知られていることのほとんどは小児LCHに関するもので、成人LCHについては注目されていない。【対象と方法】免疫組織学的に診断が確定した計31例の成人LCH症例を、口腔内病変の出現とその特徴に注目し、前方視的に検討した。【結果】12例に口腔内病変が出現した。全例で顎骨の後部が侵されたが、前部が侵されたのは一部の症例だけであった。単発の口腔内病変のある例は多臓器型LCHに多く、口腔内に多発病変がある例は単一臓器型LCHに多かった。口腔内病変としては、50%が軟部組織潰瘍、66.7%が歯肉出血、50%が歯周の損傷、16.7%が歯牙の動揺、8.3%が歯牙の欠損であり、41.6%の例がQOL低下を訴えた。口腔内病変は局所療法により容易に対処可能であった。【結論】顎骨後部に注意する必要がある、単発の口腔内病変は多臓器型LCHの一病変である可能性があり、口腔内と歯周病変はLCH再燃の初期兆候である可能性がある。

第16回 最新学術情報(2011.1)

最近掲載されたLCH関連の論文抄録を紹介します。

1) 「リスク臓器浸潤のある多臓器型LCHにおける診断時の二系統以上の血球減少と低アルブミン血症の重要性」

Importance of multi-lineage hematologic involvement and hypoalbuminemia at diagnosis in patients with "risk-organ" multi-system Langerhans cell histiocytosis.

Braier JL, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 May;32(4):e122-5.

【目的】診断時に「リスク臓器」浸潤を伴う多臓器型LCHにおけるリスク因子を解析する。【方法】1987年から2007年の77例を分析した。単変量解析の変数として、診断時の、「年齢2歳未満」、「肺・脾・肝浸潤のうち2つ以上」、「低アルブミン血症」、「貧血のみ」、「血小板減少を伴う貧血」とりあげた。統計的に有意な変数を多変量解析の変数に取り入れた。【結果】診断時において、56人に造血器浸潤、66人に肝浸潤があった。造血浸潤のある患者のうち、血小板減少を伴う貧血のある群は白血球減少の有無にかかわらず、それ以外の群に比べて5年生存率が明らかに低かった(0.19 vs. 0.87; $p=0.0001$)。低アルブミン血症のある群は、アルブミン値正常群と比べ、5年生存率が有意に低かった(0.16 vs. 0.65; $p<0.0001$)。多変量解析では、血小板減少を伴う貧血および低アルブミン血症が独立した危険因子であった(それぞれ相対リスク3.77; 信頼区間1.7~8.4; $p<0.0011$ 、相対リスク2.59; 信頼区間1.24~5.4; $p<0.0112$)。【結論】血小板減少を伴う貧血と低アルブミン血症は、多臓器型LCHにおける予後不良因子であった。この高リスクの患者群に対しては、診断時または初期治療相の早期に他の治療戦略を検討する必要がある。

3) 「LCH病変における細胞特異的遺伝子の発現は表皮ランゲルハンス細胞と比較し特異的なプロファイルを示す」

Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells.

2) 「骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の成功した肺アスペルギルス症を伴った難治性LCH例」

Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with pulmonary aspergillosis by reduced-intensity conditioning cord blood transplantation.

Hatakeyama N, et al. Pediatr Transplant. 2010 May;14(3):E4-10.

リスク臓器浸潤を伴う多臓器型LCHの予後は、通常の化学療法に反応しない場合には極めて不良である。このような患者では、同種造血細胞移植によって、持続的な完全寛解が得られる可能性があるが、高用量の骨髄破壊的前処置では、しばしば治療関連の毒性や死亡が問題となる。最近では、骨髄非破壊的前処置による同種造血細胞移植が代替の救済方法として行われている。我々は骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植が成功した、肺アスペルギルス症を伴う難治性多臓器型LCHの9か月の男児を報告する。

4) 「中枢神経変性LCHとそれに随伴する水頭症に対する、ビクリスチンとサイトシンアラビノシドによる治療」

Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside.

Allen CE, et al. J Immunol. 2010 Apr 15;184(8):4557-67.

LCHは、CD207陽性ランゲルハンス細胞(LC)やリンパ球を含む様々な細胞の浸潤を特徴とし、ほとんどすべての組織に発生する可能性があり、重大な病的状態を引き起こし死亡につながる、まれな疾患である。数十年にわたり研究されているが、LCHの原因はいまだ明確ではない。現行のモデルでは、LCHは表皮LCの悪性形質転換および転移から生じていることが示唆されている。本研究では、細胞特異的な遺伝子発現を明らかにするために、LCH病変部位からCD207陽性細胞とCD3陽性T細胞を分離した。対照である表皮のCD207陽性細胞と比較して、LCH病変部位のCD207陽性細胞は、2113個の遺伝子に発現の差がみられた(偽発見率<0.01)。

驚くべきことに、我々の研究では、以前にLCHに関連が報告されていた細胞周期調節因子、炎症性サイトカインやケモカインを含む多くの遺伝子の発現に、対照のLCと比べ明らかな差を認めなかった。しかし、オステオポンチンを含む、T細胞を活性化し炎症部位に動員する蛋白をコードするいくつかの新たな遺伝子の発現は、LCH病変部位のCD207陽性細胞において極めて高かった。さらに、未熟骨髄性樹状細胞に関連するいくつかの遺伝子は、LCH病変部位のCD207陽性細胞で、過剰に発現していた。LCH患者の末梢血CD3陽性細胞と比較して、LCH病変部位のCD3陽性細胞は、わずか162個の遺伝子に発現の差がみられただけで(偽発見率<0.01)、LCH病変部位のCD3陽性細胞の発現プロファイルは、Foxp3やCTLA4、オステオポンチンが高発現しており、活性化制御性T細胞のものに一致していた。本研究の結果は、LCH病変は表皮LCからではなく、活性化リンパ球を動員する骨髄由来の未熟樹状細胞の集積から発生しているというLCHの病態のモデルを支持している。

5)「多臓器型LCHの長期生存者には難聴を高頻度に認める」

High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis.

Nanduri V, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010

Allen CE, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010 Mar;54(3):416-23.

ほとんどの好酸球性肉芽腫(免疫が関連する病変)は悪性度が高いとは考えられていないが、治療後に再燃する例もある。【目的】好酸球性肉芽腫における、MMP-9と浸潤マクロファージの重要性と関連を調べる。【方法】免疫組織化学的ストレプトアビジン-ビオチン複合法を用い、MMP-9とマクロファージのマーカーであるCD68の発現を13例の好酸球性肉芽腫で調べた。そのうち3例は局所再燃した。【結果】LCH細胞の多くはMMP-9陽性で、CD68も陽性であった。好酸球性肉芽腫におけるMMP-9の発現とマクロファージ数の間には有意に高い関連性があり($p < 0.001$)、再燃例の病変部位ではMMP-9とCD68の平均発現量は高かった。【結論】好酸球性肉芽腫においてマクロファージとMMP-9は局所再燃に関連しており、両者の連携作用があるのかもしれない。よって、これらの発現は、好酸球性肉芽腫の悪性度や再燃を示す予後因子となるかもしれない。

6)「多臓器型LCH患者における診断時の骨髄所見」

Bone marrow findings at diagnosis in patients with multisystem langerhans cell histiocytosis.

Galluzzo ML, et al. Pediatr Dev Pathol. 2010