

【背景】急性期のLCHにおいては耳への浸潤はしばしば見られ、よく知られているが、長期的な後遺症、特に難聴との関連についてはあまりわかっていない。【方法】我々は、40例の生検で証明された治療終了後5年以上経過した多臓器型LCHを、詳細な聴力検査と錐体側頭骨のCT/MRI検査によって検討した。【結果】70%で急性期に耳への浸潤を認めた。長期的なフォローアップで、検査が行われた39例中15例(38%)で永久的な難聴がみられた。【結論】LCHにおける難聴の頻度は以前に報告されているよりもはるかに高いが、我々の病院は三次病院であるため、若年例(<2歳)やより手のかかる症例が紹介されてくることを反映しているのかもしれない。しかし、難聴は、おそらくLCHが耳に浸潤する性質があるがゆえに、他の小児がんの長期生存者に比較しLCH患者に非常に特異的と考えられる。よって、多臓器LCHの長期フォローアップの重要な項目として、聴覚試験を推奨する。

7) 「新生児および乳児期早期の皮膚LCH：自然治癒型と非自然治癒型の比較」

Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms.

Battistella M, et al. Arch Dermatol. 2010 Feb;146(2):149-56.

【目的】生後3か月までに発症した皮膚LCH患者における臨床的および免疫組織化学的所見を明らかにし、疾患進展の予測因子を見出す。【デザ

本研究は、多臓器型LCHにおいて血液障害のある例とない例とで診断時の骨髄所見を明らかにすることが目的である。多臓器型LCH患者の骨髄生検像を後方視的に検討した。1987年から2004年の間にGarrahan病院で診断された例を対象とした。ルーチンおよび免疫組織化学染色(HE、PAS、ギムザ、Gomoriレチクリン、CD1a、CD68およびCD61)を評価した。臨床転帰と検査データはカルテから得た。22例の多臓器型LCHの診断時の骨髄生検を検討した。4例は血液障害がなく、他の18例のうち、7例に1系統の血球減少、9例に2系統の血球減少、2例に3系統の血球減少があった。22/22例に巨核球の数の増加や異形成が、21/22例(95%)に細胞内細胞貫入現象がみられた。9/22例で組織球の増殖や血球貪食像がみられた。診断時に評価可能であった16/17例(94%)に骨髄線維症がみられた。骨髄線維症と血球減少症や臨床転帰との関連はみられなかった。3/22例(14%)にLCH細胞を意味するCD1a陽性細胞がみられた。血球貪食と予後不良は、2系統または3系統の血球減少のある例に有意に多かった。これらのなかで、LCH細胞がみられたのはわずかの例(14%)で、組織球の増加と血球貪食がより多くの例(41%)でみられた。血球貪食のある例に重篤な血球減少症がみられた。2系統および3系統の血球減少のある例の生命予後は不良であった。骨髄線維症、巨核球異形成、および細胞内細胞貫入現象は、よくみられる所見であった。

8) 「LCHの消化管浸潤による蛋白漏出性腸症」 Protein-losing enteropathy caused by gastrointestinal tract-involved Langerhans cell histiocytosis.

Shima H, et al. Pediatrics. 2010 Feb;125(2):e426-32.

蛋白漏出性腸症は、LCHの腸管浸潤のある患者にしばしばみられる合併症であるが、LCHそれ自体は蛋白漏出性胃腸症を引き起こす疾患リストには一般的には含まれていない。ここではLCHの発症時に持続する下痢を呈した蛋白漏出性胃腸症

イン】1989年7月15日から2007年4月30日までの後方視的観察調査。【セッティング】小児皮膚科の紹介センター。【患者】生後3か月以内に皮膚LCHと診断された他の臓器病変を伴わない31人の患者。【主要評価項目】皮膚病変の特性、制御性Tリンパ球の密度、およびE-カドヘリンの発現を調べた。自然治癒型と非自然治癒型の皮膚LCH患者群間でデータを比較した。病理組織学的分析は盲検的に行った。【結果】自然治癒型が21例、非自然治癒型が10例であった。単一病変、壊死性病変、発症時の脱色斑、四肢遠位病変は、自然治癒型皮膚LCHの患者にのみ見られた。制御性Tリンパ球の密度は、病変部位のIL-10の発現と相関($r=0.77$, $p=0.003$)したが、疾患進展の予測因子とはならなかった。ランゲルハンス細胞によるE-カドヘリンの発現は、自然治癒型、非自然治癒型に関わらず、皮膚に限局した7例に認められた。播種性に進展した1例では、ランゲルハンス細胞におけるE-カドヘリンの発現が消失した。【結論】いくつかの皮膚病変の形態的特徴によって、皮膚LCHが自然治癒型かどうかを判断することができる。制御性Tリンパ球の密度は、疾患進展の予測因子にならないと思われた。E-カドヘリンの発現は、皮膚限局病変の指標となるが、疾患退縮の指標とはならないようである。これらのデータを検証するために、さらなる免疫組織化学的研究をする必要がある。

9) 「LCHのマクロファージはM2型に分化する：それらが病的過程に関わる可能性」

Macrophages in Langerhans cell histiocytosis are differentiated toward M2 phenotype: their possible involvement in pathological processes.

Ohnishi K, et al. Pathol Int. 2010 Jan;60(1):27-34.

LCHの病変部位には無数のマクロファージがみられるが、そのマクロファージがどの活性型か、また疾患進行における役割についてはよくわかっていない。パラフィン包埋されたLCH組織を免疫組織化学的にCD163の染色をすることにより浸潤マクロファージと腫瘍性LCH細胞を鑑別できることがわかった。CD163陽性マクロファージ

の乳児例を報告する。患者は当初、アレルギー性胃腸症と診断され、プレドニゾロンの静脈内投与を受け、それにより免疫能低下が引き起こされ生命を脅かすサイトメガロウイルス関連血球貪食症候群と播種性血管内凝固症候群が引き起こされたと考えた。血球貪食症候群に対する化学療法が一時的に基礎にあるLCHに対しても有効であったため、LCHの診断は再燃するまで遅れた。消化管に浸潤するLCHはまれであるが、非常に致命的な疾患であり、難治性の胃腸症状、特に蛋白漏出性胃腸症を呈する乳児を見た時には考慮すべきである。迅速な診断のため内視鏡下の生検が強く勧められる。

10) 「日本における単一臓器単独病変型LCHの全国調査」

Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. Morimoto A, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010 Jan;54(1):98-102.

【背景】単一臓器単独病変型(SS-s)のLCHに対する標準的治療や臨床試験は行われていない。この病型の疫学や臨床転帰を明らかにするために、日本において全国調査を行った。【方法】1995年から2006年に診断されたSS-s型LCHの小児患者の臨床経過に関する質問用紙を、日本小児血液学会の全会員に送付した。【結果】146例の組織学的に診断されたSS-s型LCHの小児患者が評価可能であった。最も頻度の高い浸潤臓器は骨(82%)

の数と多核巨細胞の数は正の相関があり、多核巨細胞の多くは浸潤マクロファージ由来であることを示している。かなりの数のCD163陽性マクロファージは、IL-10およびIL-10により誘導される情報伝達分子であるリン酸化型STAT5陽性であった。このことは、これらのマクロファージは、抗炎症性マクロファージであるM2型に分化していることを示している。腫瘍由来のM-CSFは、浸潤マクロファージがM2型に分化することに関与していると考えられた。CD163陽性マクロファージの数はLCHの症例ごとに異なり、興味深いことにCD163の密度はLCH細胞のKi-67陽性率と逆相関していた。LCHの発症機序は完全には解明されていないが、マクロファージ由来のIL-10は、STAT3を活性化することにより腫瘍細胞の増殖抑制に関与していると考えられた。

で、次いで皮膚(12%)であった。Histiocyte Societyが提唱する中枢神経リスク病変のある患者は少数(14%)であった。皮膚病変の患者は、骨病変の患者に比べ診断時年齢が有意に若年であった(中央値:6か月 vs. 5歳11か月, $P < 0.001$)。治療法は様々であったが、全患者の1/3、中枢神経リスク病変のある患者の71%が、エトゴシドを含まない化学療法を受けていた。1例以外の患者は寛解を得ていた。10例(7%)が再燃した。これらのうち、初発病変が骨病変であった8例はすべての骨に再燃していた。初発病変が皮膚であった1例が胸腺に再燃していた。病変の進行や治療合併症で死亡した患者はなかった。【結論】我々の後方視的研究では、SS-s型LCH患者の比較的多くが化学療法を受けており、予後は良好であった。このことを裏付け、SS-s型LCHに対する最も効果的で毒性の低い治療法を見出すために、前方視的研究を行うべきである。

第4回 LCH全国患者会プログラム

日時：2010年8月1日（日） 13：00～17：00

場所：メルパルク京都4階 研修室3

〒600-8216 京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町676番13

（タイムスケジュール）

第一部 司会進行：天野美知子

13：00～13：15 開会挨拶・ LCH患者会経過報告・役員紹介

天野 美知子 (LCH患者会代表)

13：15～13：30 ご挨拶とご出席の先生方のご紹介

恒松由記子先生 (こども教育宝仙大学・元国立成育医療センター)

（ご講演1） 座長 今村俊彦先生

13：30～14：00 小児内分泌科医からみたランゲルハンス細胞組織球症の合併症

中島 久和先生 (京都府立医科大学小児科内分泌・代謝グループ)

（ご講演2） 座長 森本哲先生

14：00～14：30 LCHにおける中枢神経病変—2010年度ニコラス・シンポジウムの話から—

今宿 晋作先生 (高砂西部病院小児科顧問)

14：30～15：00

休憩

第二部 司会進行：恒松由記子先生・天野美知子

15：00～ 自己紹介を兼ねて質疑応答と全体討論

*今回は、自己紹介・質疑応答・全体討論そして、患者さんやご家族同士で個人的にお話をさせていただく時間を多くとりました。過去の患者会では時間的に余裕がなく、“他のご家族ともゆっくりとお話をしてみたい。“というご意見を多数いただいておりましたので、今回の患者会ではそのようなことに費やす時間を多くとりましたので、皆様の自由なご意見をお聞かせください。

LCH患者会、NPO法人日本LCH研究会 共催

厚生労働科学研究 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」森本班 後援

頭蓋骨単独病変LCHの診療ガイドライン2010

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 五味 玲

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には、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。

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. 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.
3. Hedlund GL. Langerhans Cell Histiocytosis, Skull & Brain. In Barkovich AJ ed. *Diagnostic Imaging: Pediatric Neuroradiology*, first edition, Amirsys, Salt Lake City, 2007, p78-81
4. 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

椎体LCHの診療ガイドライン2010

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科 吉川一郎

1. 緒言

骨は小児LCHにおける病変の好発部位である。Unifocal bone type (単骨型) は76%、Multifocal bone type (多骨型) は24% (Weitzman 2005) である。

小児の骨病変の中でも頭蓋病変 (40%) について脊椎病変 (18%) は多い (Weitzman 2005)。脊椎病変には椎体、椎弓根、椎弓、横突起など種々の病変がある。LCHの椎体病変の場合には好酸球肉芽腫 (eosinophilic granuloma) と一般的に呼ばれ、LCHの7-15%の頻度で発生する (Karagoz Guzey 2003)。LCHの椎体病変はVertebra plana (1925年Calveの報告以来、Calve扁平椎) として知られている。

2. 臨床症状

激痛を伴う。頸椎発症例では後弯変形から首を持ち上げられなくなり摂食困難となることもある。胸椎、腰椎発症例では背部痛や腰痛が強く立位および歩行困難となる。LCHが椎体後方硬膜外腔へ増大すると脊髄や馬尾を圧迫して神経症状を発症する。まれに脊柱側弯を呈するという報告もある (Wroble 1988)。頸椎後弯 (上杉ら、2011)、胸椎後弯を初期に呈しても数年の経過で椎体高を回復するので最終的に後弯変形を呈するものはない (Bollini 1991)。

3. 診断

単骨型で典型的な扁平椎を呈している場合には生検による病理診断は必要ないという報告もあるが (Robert 1987)、LCH扁平椎と誤診されて治療時期のおくれたEwing sarcomaの報告もある (Emir 1999, Kager 1999)。多くは骨生検による確定診断を勧める報告が多い。

単純X線写真像では、一般的にLCHの骨病変はosteolytic lesion (骨透亮像) である。椎体病変では扁平椎が特徴的である。扁平化した椎体の頭尾側椎間板高は保たれる。

MRIでは、T1でhypointenseもしくはisointense、T2でhyperintenseである。Gadoliniumで均一に造影効果がみられる。

鑑別疾患として、骨髄炎、白血病、悪性リンパ腫、Ewing肉腫、骨肉腫、動脈瘤様性骨のう腫、骨形成不全症などがある。まれにinfantile myofibromatosisやjuvenile xanthogranulomaなども鑑別疾患になる。成人では多発性骨髄腫が重要である。

4. 治療

①脊髄障害を発症しているもの

LCH椎体病変が後方に増大してくるケースで、これは椎体後壁ではなく腫瘍自体が増大して脊髄を前方から圧迫して (Haggstrom 1998) 対麻痺や四肢麻痺が出現するので、この場合には外科的に除圧をするべきである (Green 1980)。しかし、小児で椎弓切除などをすると後弯、側弯変形などの脊柱変形を将来きたすので放射線療法と外固定で治療すべきであるという報告もある (Green 1980)。多骨型脊椎病変に対しては化学療法と手術療法を併用した報告もある (Karagoz Guzey 2003)。一方、たとえ脊髄症状が出現してもLCHはself limiting diseaseなので手術も化学療法も放射線も行わず、bed restとjacket, orthosisなどの装具療法で経過をみて自然回復治癒するという報告もある (Kamimura 2000) ので議論のあるところである。

②神経障害が危惧されないもの

LCHはself limiting diseaseなので基本的にはMRIで経過を観察していくのみでよい (Kamimura 2000)。椎体のcollapseが強いものでもcast, body jacket, collarなどで椎体の外固定を行う治療を行っていれば椎体の成長板は障害されないのので長期的には椎体高が48-95%程度まで回復する (Ippolito 1984)。しかし、疼痛が強くて起立・歩行も困難なケースに対してかつては放射線治療を適応としていた (Nesbit 1969) が、近年は否定的でBisphosphonatesを使用した治療が推奨されている (Arzoo 2001, Morimoto 2011)。

5. 今後の課題

これまでの報告でも多数の経年的な報告がないこと、randomized prospective or comparative studyがないことから椎体LCHに対する適切な治療戦略についてはcontroversialである (Karagoz Guzey 2003)。整形外科医と小児科血液腫瘍医が連携し、長期的な予後を明らかにする必要がある。

6. 文献

1. Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med.* 345:225, 2001.
2. Bollini G, Jouve JL, Gentet JC, Jacquemier M, Bouyala JM. Bone lesions in histiocytosis X. *J Pediatr Orthop.* 11:469-477, 1991.
3. Emir S, Akyüz C, Yazici M, Büyükpamukçu M. Vertebra plana as a manifestation of Ewing sarcoma in a child. *Med Pediatr Oncol.* 33:594-595, 1999.
4. Green NE, Robertson WW Jr, Kilroy AW. Eosinophilic granuloma of the spine with associated neural deficit. Report of three cases. *J Bone Joint Surg Am.* 62:1198-1202, 1980.
5. Haggstrom JA, Brown JC, Marsh PW. Eosinophilic granuloma of the spine: MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr.* 12: 344-345, 1988.
6. Ippolito E, Farsetti P, Tudisco C. Vertebra plana. Long-term follow-up in five patients. *J Bone Joint Surg Am.* 66:1364-1368, 1984.

7. Kager L, Zoubek A, Kotz R, Amann G, Wiesbauer P, Dobrowsky W, Gadner H. Vertebra plana due to a Ewing tumor. *Med Pediatr Oncol.* 32:57-59, 1999.
8. Kamimura M, Kinoshita T, Itoh H, Yuzawa Y, Takahashi J, Ohtsuka K. Eosinophilic granuloma of the spine: early spontaneous disappearance of tumor detected on magnetic resonance imaging. Case report. *J Neurosurg.* 93(2 Suppl):312-316, 2000.
9. Karagoz Guzey F, Bas NS, Emel E, Alatas I, Kebudi R. Polyostotic monosystemic calvarial and spinal langerhans' cell histiocytosis treated by surgery and chemotherapy. *Pediatr Neurosurg.* 38:206-211, 2003.
10. 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; LCH Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 56:110-115, 2011.
11. Nesbit ME, Kieffer S, D'Angio GJ. Reconstitution of vertebral height in histiocytosis X: a long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 51:1360-1368, 1969.
12. Robert H, Dubousset J, Miladi L. Histiocytosis X in the juvenile spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 12:167-172, 1987.
13. Weitzman S, Egeler M. Langerhans cell histiocytosis of bone. In: Weitzman S, Egeler M, editors. *Histiocytic Disorders of Children and Adults.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p154-173.
14. Wroble RR, Weinstein SL. Histiocytosis X with scoliosis and osteolysis. *J Pediatr Orthop.* 8:213-218, 1988.
15. 上杉昌章ほか、頸椎Langerhans cell histiocytosisの4例. *日小整会誌* 20 : 129-133, 2011.

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

森本 哲 1、島崎千尋 2、高橋 聡 3、吉川浩平 4、黒田梨恵 5、脇田 久 6、小林 裕 7、金兼弘和 8、秋山 聖子 9、今宿晋作 10、

1 自治医科大学小児科、2 社会保険京都病院血液内科、3 東京大学医科学研究所血液腫瘍内科、4 彦根市立病院血液内科、5 金沢大学小児科、6 成田赤十字病院血液腫瘍内科、7 京都第二赤十字病院内科、8 富山大学小児科、9 東北大学腫瘍内科、10 高砂西部病院小児科

【はじめに】 LCH は乳幼児に好発するが、LCH 全体の 20% 余りは成人発症例と推定される。成人 LCH は喫煙に関連した肺単独型が多いといわれるが多病変型も少なからず存在する。日本 LCH 研究会 (JLSG) では成人多病変型 LCH の治療方法として、JLSG-02 の多病変型小児 LCH の後期維持相のレジメン (VBL/PSL ⇔ MTX, +6-MP) を 36 週間行う Special C を提示した。JLSG に登録された成人 LCH の中間成績を報告する。

【方法】 2002 年 3 月から 2009 年 6 月に登録された 12 例の成人 LCH の臨床像、臨床経過を解析する。**【結果】** 性別は男性 9 例、女性 3 例。発症年齢は 16~69 歳 (中央値 27 歳)、治療時年齢は 20~70 歳 (中央値 37 歳)、発症から JLSG 治療までの期間は 0.1~32.7 年 (中央値 1.2 年) であった。3 例に悪性疾患 (T-LBL、腎癌、DLBCL) の既往があり、病型は単一臓器多病変 (SM) 型 3 例 (多発骨型 2 例、皮膚 1 例)、多臓器多病変 (MM) 型 9 例 (病変部位: 骨 7 例、皮膚/粘膜 7 例、リンパ節 3 例、軟部組織 4 例、肺 3 例、尿崩症 5 例、神経変性病変 1 例) であった。診療科は内科 7 例、皮膚科 3 例、小児科 2 例であった。初期治療として、12 例中 11 例が Special C を、1 例のみ JLSG-02 の寛解導入 A を受けた。治療終了時点 (治療開始 9 か月) の評価は、SM 型は 3 例すべて活動性病変の消失 (NAD) を得たが、MM 型は 4 例が部分寛解、3 例が反応なし (2 例が同種 SCT に移行)、1 例が増悪 (寛解導入 A に移行し治療関連死)、1 例が死亡 (巨大な LCH 嚢胞内への大量出血) した。死亡した 1 例を除き治療継続困難な有害事象は認めなかった。NAD を得た皮膚 SM 型の 1 例が再燃し死亡した。観察期間の中央値 3.3 年の時点で、9/12 例 (75%) が生存し、6/12 例 (50% : SM=2/3 型, MM=4/9 型) が NAD であった。**【まとめ】** Special C の有害事象は許容範囲であり、SM 型に対しては有効と考えられたが、MM 型に対しては治療効果が十分ではなかった。MM 型に対しては治療強度を上げる必要があると考えられるが、60 歳以上の高齢者に対しては慎重な対応が望まれる。

中枢神経変性 LCH のフォローアップガイドライン 2010

自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 福田冬季子

緒言

ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)では中枢神経病変を合併することが少なくない。中枢神経病變の多くは腫瘍性病變または神経変性病變であり、いずれも長期予後を左右する。腫瘍性病變は視床下部・下垂体に生じることが多く高頻度に中枢性尿崩症を併発する。神経変性病變は画像的に神経変性パターンを示し、小脳、基底核、橋などにMRIの信号変化を呈する。臨床症状は無症状から痙直型麻痺や認知障害を示すものまで幅広いスペクトラムを示す。頭部MRI検査によりLCHの神経変性病變の詳細が明らかにされつつあるが、出現頻度、臨床経過、病態については不明な点が多い。神経変性病變に対する治療に関しては、日本LCH研究会は免疫グロブリン静脈(IVIG)+Dexamethasoneの有効性を報告(Imashuku 2008)し、重要な提言をしているが、現在のところ標準的な治療法は確立されていない。更なる症例の蓄積によりLCHの神経変性病變の発症を阻止する治療の確立が望まれている。

まれな疾患である乳児LCHの中枢神経病變のfollow up基準を多施設間で均一にすることにより、乳児LCHの中枢神経病變の詳細を明らかにすることおよび、治療の有効性の評価への活用を目的に中枢神経LCHのfollow up基準を作成した。

I. 中枢神経LCHの概要

1. LCHの中枢神経病變のアウトライン

- 1) 腫瘍性病變：LCHの中枢神経病變では視床下部・下垂体の腫瘍性病變が最も多く、LCHの10～25%に生じる。中枢性尿崩症を伴うことが多く、成長ホルモン分泌不全症やその他の内分泌異常を伴うことがある。血液脳関門を欠く脳室周囲器官群に病變が生じると考えられ、下垂体茎の拡大のみが見られる場合がある。視床下部や髄膜、松果体にも同様の腫瘍性病變を認めることがある。
- 2) 神経変性病變：LCHの頭部MRIで、小脳や基底核、橋に神経変性パターン、すなわち左右対称性に小脳灰白質や小脳白質にT2強調像で高信号、T1強調像で低または高信号域を、橋にはT2強調像で高信号、基底核にはT1強調像で高信号、T2強調像で低から高信号域を認める病變である。造影効果はない。組織学的に神経細胞の脱落や軸索変性、脱髄やグリオシスを反映していると考えられている。神経症状を認める症例と認めない症例がある。
- 3) その他の中枢神経病變：白質脳症様の病變や血管腔(Virchow-Robin腔)の拡大や小脳の萎縮などが出現することがある。

2. LCHの神経変性中枢性病變(neurodegenerative CNS disease in LCH)

LCHの神経変性病變は頭部MRIにより高頻度に見出され、長期的な予後を左右する因子として重要で

ある。神経変性病変の機序は、①骨から下垂体・視床下部など頭蓋内に進展した肉芽腫性病変が、ケモカインやサイトカインを介して隣接した組織の侵襲を引き起こす、あるいは、②マイクログリアやランゲルハンス細胞による抗原提示により誘発された脳組織成分への自己免疫性反応が持続することによると推測される。follow-up すべき項目を選定するために LCH の神経変性中枢性病変を特に取り上げ review する。

1) 出現頻度：中枢神経変性病変の出現は高頻度であるとの報告が多い。LCH 全体の約 50%で放射線学的に中枢神経変性病変を認め、その 25%で経過中に明らかな神経症状が認めている (Wnorwski 2008)。

日本 LCH 研究班の報告では、150 例の LCH のうち 11 例に中枢神経変性病変を見出した (Imashuku 2008)。

2) 神経症状：神経症状を伴う例と伴わない例がある。Follow-up の経過中に症状が明らかになる例が多く、放射線学的に神経変性病変を認める症例の 25%で診断後 3 年から 15 年の間に明らかな神経症状を認めたとの報告がある (Wnorwski 2008)。神経症状はごく軽微な神経症状から重度障害まで幅広いスペクトラムを示す。進行性の小脳症状 (振戦、失調、構音障害など) や仮性球まひ (嚥下障害など) や痙性麻痺、脳神経症状、認知障害、注意集中の障害、行動障害、精神障害などが生じる。

3) 経過と予後：LCH の診断時に MRI で中枢神経変性病変を認める症例もあるが、多くは経過中に中枢神経病変を認める。放射線学的病変は半数以上で進行する。上記のごとく重症な神経症状をきたし、介助を必要とするまたは、寝たきりになる症例がある。

4) 神経変性中枢性病変の検査所見：一般髄液検査では特徴的な異常所見はない。神経変性病変の免疫組織化学では、肉芽腫性病変に見られる CD1a 陽性細胞は見られず、顕著な炎症機転が存在し CD8 陽性 T cell が浸潤し、神経・軸索変性と二次的な髄鞘の脱落を認める。変性や脱落の程度により、小脳皮質・白質の萎縮が見られる。

5) LCH の神経変性病変出現の危険因子：骨病変が眼窩、側頭骨、蝶形骨、篩骨、mastoid paranasal sinus, 前頭蓋窩中頭蓋窩に存在することや慢性/再発性の経過、中枢性尿崩症の存在が LCH の神経変性病変の危険因子になると考えられる (Grois 2010)。

3. LCH の神経変性病変に対する治療

日本 LCH 研究会では IVIG+Dexamethasone の有効性を報告している (Imashuku 2008)。LCH の神経変性病変に対する標準的な治療法の確立はされておらず、免疫グロブリン、cladribine、cytosine arabinoside (ARA-C)、vincristine、retinoic acid など種々の方法が試みられている。日本 LCH 研究会が提唱する IVIG+Dexamethasone の有効性の立証につき、更なる症例の蓄積が必要である。他の神経変性疾患では、50-80%の神経細胞が脱落してはじめて臨床症状が発現することが判明しており、神経症状の発現がない段階での放射線学的神経変性病変に対する早期治療開始の有効性の立証が期待される。

II. 中枢神経 LCH の follow up 基準の作成

日本 LCH 研究会の調査票を改変した中枢神経 LCH の follow up 調査票を活用し、身体所見においては、

体重・身長測定は3～6か月に1回、神経学的所見は以下の所見を3～6か月ごとに診察する。[小脳症状、錐体外路障害（不随意運動、筋トーンス、姿勢、姿勢反射障害、随意運動障害）、錐体路障害、脳神経症状、自律神経、精神症状]。

検査では、頭部MRI（6か月～1年に1回）、内分泌学的検査（TSH, fT3, fT4, ACTH, cortisol, Na, K, Cl, LH, FSH, E2, ADH, 血漿浸透圧、testosterone, PRL, SMC）を6か月ごとに行う。定量可能な神経学的検査として、知能検査（WIPPSI, WISC-III, WAIS）（1年に1回）、ICARS（international cooperative ataxia rating scale）、EDSS*（expanded disability status scale）（*MSのrating scale（錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能の6段階評価とADLを合わせて評価可能）をスコアリングする。

その他参考所見として、SPECT、脳波、視覚誘発電位検査（VEP）、聴性脳幹反応（ABR）をLCH診断時、MRI所見出現時、神経症状出現時に施行する。髄液検査はLCH診断時、MRI所見出現時、神経症状出現時に施行し、一般およびbiomarkerの検査を行う。

III. 今後の展望

今回作成した「中枢神経LCHのfollow up基準」を利用、改変し、まれな疾患である乳児LCHの中枢神経病変のfollow up基準を多施設間で均一にすることが可能となる。長期follow-upを行い、乳児LCHの中枢神経病変の発現頻度、発現時期、経過などを明らかにすること、さらに中枢神経病変の長期予後を改善する治療の評価への活用が可能である。

文献

1. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, Nanduri V, Prosch H, Prayer D; Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 156: 873-881, 2010
2. Imashuku S, Okazaki NA, Nakayama M, Fujita N, Fukuyama T, Koike K, Minato T, Kobayashi R, Morimoto A; Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. Japan LCH Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 50: 308-311, 2008
3. Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R, Hosoi G, Fujino H, Seto S, Wakita H, Oka A, Okazaki N, Fujita N, Minato T, Koike K, Tsunematsu Y, Morimoto A; Japan LCH Study Group (JLSG). Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. *Haematologica.* 93: 615-618, 2008
4. Whorowski M, Prosch H, Prayer D, Janssen G, Gadner H, Grois N. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 153: 127-132, 2008

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
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	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

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
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(2)	119-122	2010
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(4)	646-651	2010
Imashuku S, Shioda Y, Tsunematsu Y, Imamura T, Morimoto A.	VCR/AraC chemotherapy and ND-CNS-LCH.	Pediatr Blood Cancer	55(1)	215-216	2010
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(5)	901-906	2010
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(1)	110-115	2011
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		26-29	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan

Toshihiko Imamura · Takashi Sato · Yoko Shiota · Hirokazu Kanegane · Kazuko Kudo · Shinichirou Nakagawa · Hisaya Nakadate · Hisamichi Tauchi · Junji Kamizono · Akira Morimoto

Received: 23 December 2009 / Revised: 10 March 2010 / Accepted: 15 March 2010 / Published online: 2 April 2010
© The Japanese Society of Hematology 2010

Abstract The aim of this study was to assess the outcome of treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) in Japan. We retrospectively identified 17 pediatric LCH patients treated with 2-CdA. All patients were refractory or reactivated cases who had been initially treated according to the JLSG-02 protocol of the Japan LCH study group. At initiation of 2-CdA therapy, 4 patients had primary refractory multisystem (MS) disease with risk organ (RO) involvement (MS+), 9 patients had reactivated MS disease [5 MS+ and 4 without RO involvement (MS-)], and the remaining 4 patients had refractory/reactivated multifocal bone disease (MFB). Treatment with 2-CdA (4–9 mg/m²/day)

was administered on 2–5 consecutive days and repeated every 3–4 weeks for a period that ranged from 2 to 12 months. Four primary refractory patients were treated with 2-CdA combined with high dose of cytarabine. In MS+ patients, response to treatment was observed in 5 of the 9 patients. In MS-/MFB patients, 5 of the 8 patients showed response to treatment. In the patients who were primary refractory or had reactivation during initial chemotherapy, 4 of 10 patients showed good response. On the other hand, in the patients having reactivation while off therapy, 6 of 7 patients showed good response. These findings suggest that 2-CdA is effective for reactivated LCH while off therapy.

Keywords Langerhans cell histiocytosis · 2-Chlorodeoxyadenosine · Reactivation

On behalf of the LCH Committee, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

T. Imamura (✉)
Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Hirokouji, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan
e-mail: imamura@koto.kpu-m.ac.jp

T. Sato
Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

Y. Shiota
Division of Oncology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

H. Kanegane
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

K. Kudo
Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan

S. Nakagawa
Department of Pediatrics, School of Medicine, Kurume University, Kurume, Japan

H. Nakadate
Department of Pediatrics, Kitazato University School of Medicine, Sagami, Japan

H. Tauchi
Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

J. Kamizono
Division of Pediatrics, Kitakyushu City Yahata Hospital, Fukuoka, Japan

A. Morimoto
Department of Pediatrics, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Japan

1 Introduction

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is defined as a clonal proliferation of phenotypically immature Langerhans cells, which contain Birbeck granules and which express CD1a antigen [1, 2]. Single-system (SS) involvement (unifocal or multifocal disease) or multisystem (MS) involvement may occur. The high frequency of disease reactivation in LCH is the main problem involved in therapy.

Several recent reports have shown that 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA), which is a purine substrate analog, is an effective treatment for refractory or reactivated childhood MS LCH [3, 4]. In adult LCH patients, 2-CdA has been used as a first-line therapy [5], but its efficacy in childhood LCH is unclear. In the present study, we retrospectively analyzed the case histories of children with refractory or reactivated LCH treated with 2-CdA in Japan to elucidate the efficacy and safety of 2-CdA therapy and identify the factors associated with response to this agent.

2 Materials and methods

2.1 Patients and data collection

The LCH Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) sent out two questionnaires to all JPLSG affiliated hospitals. The first questionnaire requested details of the number of pediatric patients with LCH (age younger than 18 years at the time of diagnosis) who had been treated with 2-CdA during the period 2000–2006. We received replies from 157 of the 183 hospitals contacted. The second questionnaire was sent to 21 hospitals in which 2-CdA had been administered to pediatric LCH patients. This questionnaire requested information concerning diagnostic procedure, age at diagnosis, sex, site of lesion, treatment, complications and outcome. Eighteen hospitals responded to the second questionnaire. Information was collected on a total of 19 pediatric patients; 2 of them were excluded because of the lack of CD1a positivity. Thus, 17 patients with histologically confirmed LCH were analyzed.

2.2 Definition and evaluation criteria

Liver, spleen, lung and bone marrow are defined as risk organs (RO). MS disease is divided into two groups, such as MS with RO involvement (MS+) and without RO involvement (MS–).

No active disease (NAD) was defined as the disappearance of the signs and symptoms of disease with the exception of residual radiological evidence of bone lesions. Partial response (PR) was defined as a more than 50%

regression of the signs or symptoms of disease without organ dysfunction or the occurrence of a new lesion. No response (NR) was defined as a less than 50% regression of the signs and symptoms of disease with or without organ dysfunction and without the occurrence of a new lesion. Progressive disease (PD) was defined as the progression of the signs or symptoms of the disease and/or the appearance of new lesions.

Reactivation was defined as reappearance or progression of the disease in any organ of the patients who achieved NAD. Refractory disease was defined as not attaining NAD/PR even after the completion of at least two consecutive induction regimens. Reactivation while on therapy indicates that disease reactivation occurred during chemotherapy. Reactivation while off therapy indicates that disease reactivation occurred after the completion of entire protocol.

2.3 Evaluation of adverse events

Adverse events were evaluated using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3 (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf).

2.4 Statistical analysis

Fisher's exact test was used to analyze factors influencing the attainment of NAD with 2-CdA treatment.

3 Results

3.1 Clinical presentation at diagnosis

The age at diagnosis ranged from 1 month to 9 years and 6 months. There were 13 male patients and 4 female patients. Twelve patients had MS disease (9 MS+ and 3 MS–, respectively), and 5 had SS multifocal bone disease (MFB).

3.2 Previous therapy and disease status at initiation of 2-CdA therapy

At initiation of 2-CdA therapy, all patients had refractory or reactivated disease. Thirteen patients had MS disease (9 MS+ and 4 MS–), and 4 patients had MFB disease. One patient with MFB at onset had developed the disease reactivation as MS– disease at this time. Four patients had CNS involvement: 2 with a hypothalamic-pituitary lesion (UPN 6251 and 6111), 1 with a parenchymal mass in the cerebellum and a meningeal lesion of the tentorium (UPN 3451), and 1 with a meningeal lesion of the tentorium (UPN 3601) (Table 1).

Table 1 Characteristics and treatment outcome of LCH patients treated with 2-CdA

UPN	Sex	At 2-CdA therapy		Initial therapy	Dose of 2-CdA	Cycles	Total dose of 2-CdA (mg/m ²)	Concomitant drugs	Adverse effects ^b	Status at the end of 2-CdA	Outcome ^c		
		Age	Disease type									Disease status	Lesions ^a
4181	M	1y2m	MS	Refractory	Sk, Bs, Lu, Li, Sp, Bm	A/B1/B2	4.5 mg/m ² × 5 days	9	202.5	HD-AraC, AraC	Neutropenia thrombocytopenia infection	NAD	20m, alive
6251	F	7m	MS	Refractory	Sk, CNS, Li, Sp, Bm	A/B1/B2	9 mg/m ² × 3–5 days	2	72	HD-AraC, CsA, PSL	Bm suppression infection	NR	1m, died ^{d,e}
1031	M	1y1m	MS	Refractory	Sk, Bs, Li, Sp, Bm	A/B1	9 mg/m ² × 3–5 days	2	72	HD-AraC	Bm suppression Aspergillus pneumonia	PD	20m, alive ^d
7041	F	2y	MS	Refractory	Sk, Li, Sp, Lu, LN	A/B1	5–6.5 mg/m ² × 3 days	5	86	None	None	NAD	46m, alive ^d
7151	M	4y8m	MS	React on Tx	Bs, Sp, Bm	A/B1/M	5 mg/m ² × 5 days	10	250	HD-AraC, AraC	Bm suppression	PR	9m, died ^f
3451	M	2y6m	MS	React on Tx	Bs, CNS, Lu, Li, Bm	A/M/B1/M	5 mg/m ² × 5 days	6	150	None	Bm suppression	NR	41m, alive ^d
6221	M	1y4m7	MS	React on Tx	Sk, Bs with St	A/B2/M	4–8 mg/m ² × 3 days	4	72	None	Neutropenia	NR	6m, alive
5301	M	3y	MS	React on Tx	Bs, DI	A/M/B1/M	5 mg/m ² × 3 days	12	180	6-MP	None	NAD	24m, alive
4271	F	1y2m	MS	React off Tx	Sk, Li, Sp	A/B1/B2/M	5 mg/m ² × 5 days	2	50	None	Neutropenia	PD	3m, died ^e
3601	F	1y10m	MS	React off Tx	Sk, CNS, Lu	A/B1/M	5 mg/m ² × 5 days	9	225	None	Eosinophilia infection	NAD	18m, alive
5332	M	5y5m	MS	React off Tx	Bs, Lu	A/M	5 mg/m ² × 3 days	5	75	None	Eosinophilia	NAD	22m, alive
5382	M	4y11m	MS	React off Tx	Sk, Bs with St	A/M/B1/M	5 mg/m ² × 5 days	6	150	None	Thrombocytopenia	NAD	23m, alive
6111	M	7y9m	MS	React off Tx	CNS, DI	A/M/A/M	5 mg/m ² × 3–5 days	6	150	None	Thrombocytopenia	NAD	9m, alive
6222	M	4y9m	MFB	Refractory	Bs with St	A/B2	6 mg/m ² × 3 days	8	144	None	Neutropenia	NR	8m, alive
1061	M	2y5m	MFB	React on Tx	Bs with St	A/M	5 mg/m ² × 5 days	8	200	None	Thrombocytopenia	NAD	7m, alive
6052	M	3y5m	MFB	React off Tx	B	A/B2/M	5 mg/m ² × 2 days	2	20	None	Neutropenia	NAD	5m, alive ^d
5331	M	11y7m	MFB	React off Tx	Bs	A/M	5 mg/m ² × 3 days	6	90	None	Neutropenia	NAD	25m, alive

CNS central nervous system, Lu lung, DI diabetes insipidus, St soft tissue, React reactivation, Tx treatment, A induction A, B1 induction B1, B2 induction B2, M maintenance therapy, AraC cytarabine, HD-AraC high dose cytarabine, PSL prednisolone, CsA cyclosporine A, 6-MP 6-mercaptopurine, Bm suppression anaemia/neutropenia/thrombocytopenia, PD progressive disease, NR no response, NAD no active disease excluding DI, PR partial response

^a Underlining indicates risk organ

^b Listed CTCAE grade 4 hematological events and other grade 3 events

^c Survival in months from initiation of 2-CdA therapy

^d Patients who received stem cell transplantation

^e Died of LCH

^f Died of idiopathic interstitial pneumonia