

201128033A

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23年度 総括研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成24(2012)年 4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. 小児ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対する リスク別臨床研究計画書 (LCH-12)		5
2. 第33回LCH研究会学術集会プログラム		9
3. 最新学術情報(第17回～19回)		11
4. 第6回LCH全国患者会プログラム		23
5. 乳児LCH長期フォローアップガイドライン		24
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	31

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LCHの治療成績向上は急務の課題である。【目的】LCHの治療成績を向上させることを目的とする。【方法】1) 小児LCHの全国規模での症例登録、中央病理診断、患者検体保存システムの確立。2) 標準治療の確立のための調査と臨床試験計画書の作成。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) 長期フォローアップ。6) 成人多病変型の実態解明と治療指針の提示。【結果】1) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の疫学研究を用いた、症例登録・中央病理診断・検体保存システムの運用を開始した。2) JLSG-02研究の最終解析を行い、標準的治療の基となる臨床研究計画書(LCH-12)が完成し、韓国との共同研究に着手した。3) オステオポンチンが新規治療ターゲットとなることを見出した。4) 社会への啓発が進んだ。5) JLSG-96/02登録例の不可逆的病変の調査を行った。6) 多病変型成人LCHの化学療法の結果を報告した。【結論】本研究により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 センター小児科 講師
吉川一郎	自治医科大学とちぎ子ども医療 センター小児整形外科 教授
五味 玲	自治医科大学とちぎ子ども医療 センター小児脳神経外科 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
東條有伸	東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科 教授

A. 研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)は主と

して乳児期に発症する病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。このようなLCHの治療成績を向上させることを目的とする。

B. 研究方法

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、患者検体の保管の確立
- 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) 長期フォローアップの確立
- 6) 多病変型成人LCHの実態解明と治療指針の提示

(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) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の疫学研究を用い、小児LCHの症例登録、中央病理診断、検体保存システムの運用を開始した。

2) 標準治療の確立 (森本、塩田、今村、工藤)

a) 日本LCH研究会 (JLSG) の臨床研究JLSG-02の登録例の解析 (森本哲. 第33回日本LCH研究会、2012、今村俊彦. 第33回日本LCH研究会、2012) を行い学会発表した。

b) 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計画書 (LCH-12)」を完成させた。(参考資料1)

c) 韓国との共同研究に着手した (Morimoto A. 52nd Spring Meeting of the Korean Society of Hematology, 2011、Morimoto A. International Symposium of Rare Diseases, 2011、Morimoto A. Pediatric Grand Round lecture, 2011)。

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) オステオポンチン (OPN) が炎症性骨疾患に関連することを明らかにした (Kanayama M, et al. J Immunol. 2011、Uede T. Pathol Int. 2011)。

b) LCH、特に多臓器型の患者血清でOPN濃度が高いこと、LCH病変部位でOPN受容体の発現があること、未熟樹状細胞を破骨細胞に分化させるとOPNとOPN受容体の発現が亢進すること、OPNを阻害すると未熟樹状細胞から破骨細胞への分化が障害されることを見出した (未発表データ)。

c) RAS経路のシグナル伝達分子SHP-1とLCHの関連について報告した (Murakami I, et al. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society, 2011)。

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研究会と共同でLCH学術集会を開催

した (第33回2012年3月18日、東京)。(参考資料2)

b) 日本LCH研究会のホームページ (<http://www.jlsg.jp/main.html>) にLCHに関する最新学術情報 (第17回~19回) (参考資料3) を掲載した。また、日本LCH研究会のメールアドレスを通じ、患者からの受診相談に対応した。

c) 医師向けにLCHについての教育講演を行った。(森本 哲. 第4回若手臨床血液学セミナー, 2011)

d) LCH患者会 (ホームページ <http://www7a.biglobe.ne.jp/~lchkanjakai>) と共同で、LCHについての解説、病状相談を行った。(第6回LCH全国患者会、東京、2011年8月7日、参加家族30家族) (参考資料4)

e) LCHの解説/総説を発表した (Imashuku S, et al. InTech - Open Access Publisher, 2011、翁 由紀子, 他. 医薬ジャーナル社, 2011)。

f) 特異な経過をとった小児LCHの症例を報告した (Shioda Y, et al. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2011、塩田曜子, 他. 第53回日本小児血液・がん学会, 2011)

5) 長期フォローアップの確立 (藤本、塩田、福田、五味、吉川)

a) 「乳児LCH長期フォローアップガイドライン」 (参考資料5) を作成した。

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、調査結果を論文発表した (Shioda Y, et al. Int J Hematol. 2011)。

c) 日本LCH研究会によるJLSG-96/02臨床研究に登録された小児LCHの300例余りを対象に、晩期障害調査 (観察期間中央値8年) を行い、その結果を発表した (塩田曜子. 第33回日本LCH研究会、2012)。

6) 多病変型成人LCHの実態解明と治療指針の提示。

a) 成人下垂体-視床下部LCHの調査結果を論文発表した (Imashuku S, et al. Int J Hematol. 2011)。

b) JLSG-02に登録された多病変型成人LCHの解析結果を学会発表した (Morimoto A, et al. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2011)。

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、このシステムによって、正確に診断された日本の小児LCHのほぼ全例が把握できると考えられる。

2) 多発骨型および多臓器型LCHに対する前方視的臨床研究により、標準的治療の確立と治療成績向上が期待される。将来、韓国と統一した治療レジメンによる国際共同臨床研究を行うことにより、希少疾患ゆえの標準的治療の確立の限界が超えられると考えられる。

3) OPN、SHP-1は、LCHの病態形成に深く関与していると考えられ、これらはLCH治療のターゲットになる可能性がある。

4) LCHについての正しい情報は極端に不足しており、Webの公式サイトの情報にさえLCHの全体像を把握していない誤情報がある。このような状況で、患者家族の不安は著しく大きい。最新の正しい情報を患者家族や医師（特に小児科以外の診療科の医師）に発信したことで、LCHの治療成績向上に寄与できたと考えられる。

5) 乳児LCHおよび中枢神経変性LCHのフォローアップガイドラインにより、LCHに罹患した児の長期的で詳細な経過観察の基礎ができた。JLSG-96/02登録例の追跡調査では、中枢性尿崩症に代表される不可逆的障害は、LCH発症後年々増加することが判明し、長期経過観察の重要性がさらに明らかとなった。

6) 成人LCHは肺単独病変がよく知られているが、海外からの報告では成人においても単独臓器型とほぼ同数の多臓器型成人LCH患者が存在すると言われる。本邦では肺単独型以外の成人LCHについては全く実態が不明である。視床下部-下垂体病変を伴った成人LCH4例を報告したが、肺単独型以外の成人LCHの認知度の低さから、症状出現から治療開始までの中央値は3年に達し、化学療法によって3例で視床下部腫瘍は改善したものの下垂体機能不全は全例で改善しなかった。また、日本LCH研究会に登録された多病変型成人LCH患者14例を解析したところ、症状出現から治療開始までに2年以上要しており、35%が尿崩症を合併していた。小児LCH治療の維持療法を改変したレジメンによる治療は、副作用は許容範囲で、奏効率は71%であった。

E. 結論

①症例登録、中央診断、検体保存のシステムが確立され、②新規治療ターゲットの候補がみつき、③適切な治療指針、標準的治療の基となる臨床研究計画が完成し、④啓発が進み、⑤長期フォローアップ基準が確立し、⑥多病変型成人LCH治療への足がかりがつかめた。以上によりLCHの治療成績向上のための基礎が構築できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Imashuku S, Kudo N, Kaneda S, Kuroda H, Shiwa T, Hiraiwa T, Inagaki A, Morimoto A. Treatment of patients with hypothalamic-pituitary lesions as adult-onset Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol*. 94: 556-560, 2011

2) Imashuku S, Morimoto A. Management of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus and its associated endocrinological/neurological sequelae. In: Kamoi K, ed. *Diabetes Insipidus*, Croatia: InTech - Open Access Publisher, 2011; 1-10.

3) Kanayama M, Morimoto J, Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Kurotaki D, Ito K, Yoshida T, Uede T. $\alpha 9 \beta 1$ Integrin-Mediated Signaling Serves as an Intrinsic Regulator of Pathogenic Th17 Cell Generation. *J Immunol*. 187: 5851-5864, 2011.

4) 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

5) Murakami I, Oka T, Kuwamoto S, Kato M, Hayashi K, Gogusev J, Imamura T, Morimoto

- A, Imashuku S, Yoshino T. Tyrosine phosphatase SHP-1 is expressed higher in multisystem than in single-system Langerhans cell histiocytosis by immunohistochemistry. *Virchows Arch.* 459: 227-234, 2011
- 6) Shioda Y, Adachi S, Imashuku S, Kudo K, Imamura T, Morimoto A. Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. *Int J Hematol.* 94: 545-551, 2011
- 7) Uede T. Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases. *Pathol Int.* 61: 265-280, 2011.
- 8) 翁 由紀子、森本 哲. ランゲルハンス細胞組織球症. 小児がん診療ハンドブック, 395-403, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2011.
- 9) 塩田曜子, 他. 長期間の化学療法後に尿崩症の改善を得た多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の1例. 第53回日本小児血液・がん学会, 前橋, 2011年11月.
- 10) 今村俊彦. JLSG-02多発骨型の治療成績について. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 11) 増澤 亜紀、塩田曜子、他. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) が有効と考えられた頭蓋内多発腫瘍を呈した治療抵抗性の若年性黄色肉芽腫の1例. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 12) 森本 哲. JLSG-02多臓器型の治療成績について. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 13) 翁 由紀子、森本 哲、他. 中枢神経再発に対する2-CdA療法3年後にMDSを発症した初期反応不良リスク臓器浸潤陽性LCHの1例. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 14) 塩田曜子. JLSG-96の長期経過について. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 6) Shioda Y, et al. Extraskelatal soft tissue involvement with Langerhans cell histiocytosis (LCH): report of 3 pediatric cases. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Viena Austria, October 2011.
- 7) 森本 哲. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH). 第4回若手臨床血液学セミナー, 東京, 2011年11月
- 8) 翁 由紀子、森本 哲、他. 下垂体病変の生検により確定診断した下垂体単独ランゲルハンス細胞組織球症の男児例. 第53回日本小児血液・がん学会, 前橋, 2011年11月.
- 9) 塩田曜子、他. 長期間の化学療法後に尿崩症の改善を得た多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の1例. 第53回日本小児血液・がん学会, 前橋, 2011年11月.
- 10) 今村俊彦. JLSG-02多発骨型の治療成績について. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 11) 増澤 亜紀、塩田曜子、他. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) が有効と考えられた頭蓋内多発腫瘍を呈した治療抵抗性の若年性黄色肉芽腫の1例. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 12) 森本 哲. JLSG-02多臓器型の治療成績について. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 13) 翁 由紀子、森本 哲、他. 中枢神経再発に対する2-CdA療法3年後にMDSを発症した初期反応不良リスク臓器浸潤陽性LCHの1例. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月
- 14) 塩田曜子. JLSG-96の長期経過について. 第33回日本LCH研究会, 東京, 2012年3月

2. 学会発表

- 1) Morimoto A. Recent advance in Langerhans cell histiocytosis. 52nd Spring Meeting of the Korean Society of Hematology, Seoul Korea, May 2011.
- 2) Morimoto A, Tojyo A, Imamura T, et al. Multifocal LCH in adult patients treated with special C regimen of JLSG-02 protocol. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Viena Austria, October 2011.
- 3) Morimoto A. Preliminary result of comparative study on Korean and Japanese patients with multisystem-LCH: Part 2. Treatment and outcomes. International Symposium of Rare Diseases, Seoul Korea, December 2011.
- 4) Morimoto A. General Review and Recent Advances of LCH. Pediatric Grand Round lecture, Seoul Korea, December 2011.
- 5) Murakami I, Morimoto A, et al. Gene expression profiling of PTPN6 (SHP-1) transfected Langerhas cell-like cell line (ELD-1) -compared with open data of LCH subtype (GSE16395). 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Viena Austria, October 2011.

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

日本小児白血病リンパ腫研究グループ
Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group
HLH/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

LCH-12

Ver. 1.0

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」班

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」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

禁止事項

- ※ 施設外への配布を禁止します。
- ※ 本試験登録を行っていない症例に本プロトコール治療を施行することを禁止します。

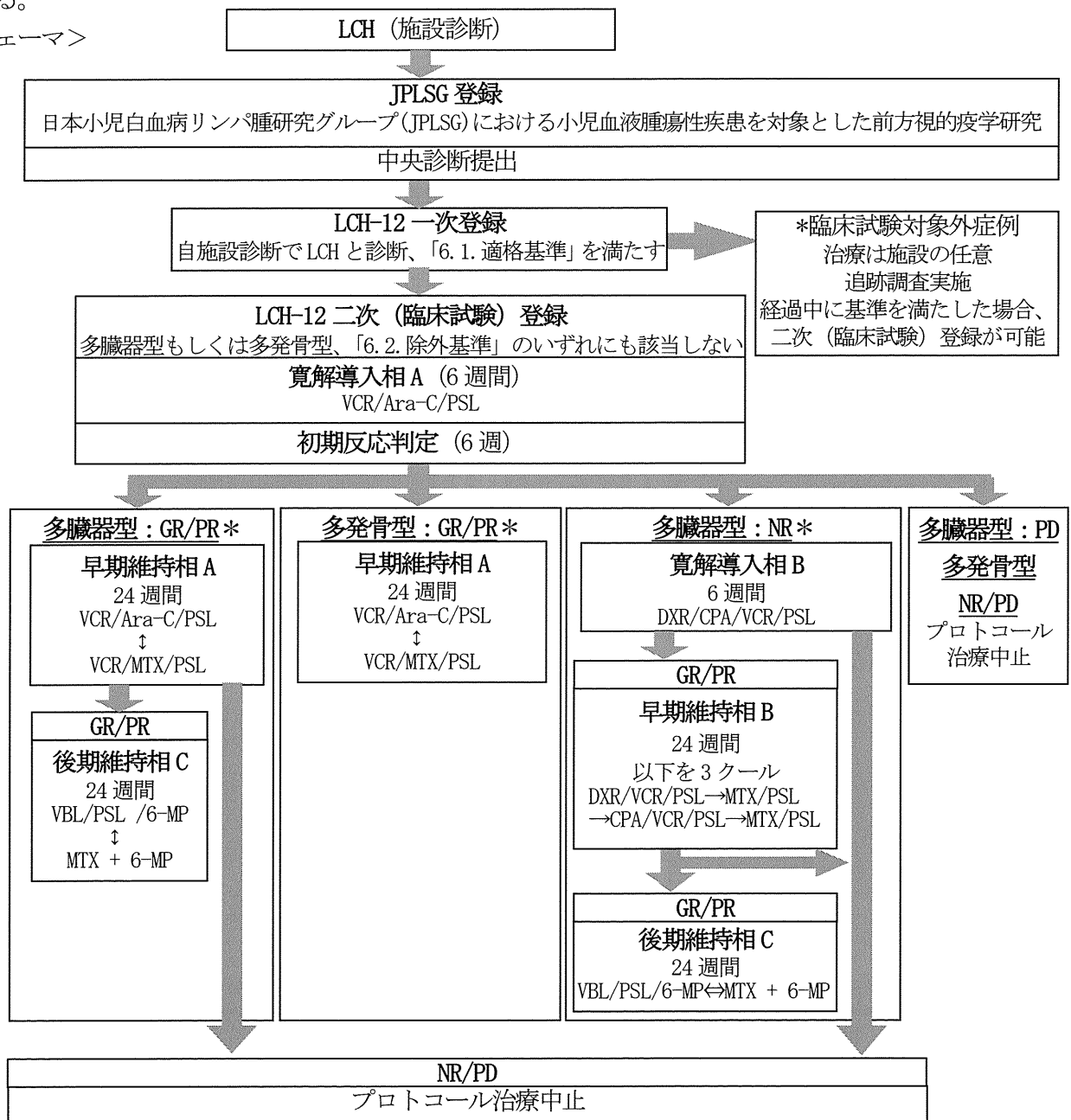
2010年	3月	1日	実施計画書第1版作成 (ver. 0.1)
2011年	8月	13日	実施計画書第2版作成 (ver. 0.2)
2011年	11月	24日	日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会提出
2012年	2月	27日	実施計画書第3版作成 (ver. 0.3)
2012年	3月	23日	日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会承認

0. 概要

0.1. シェーマ

本試験は、多臓器型および多発骨型ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) に対し、早期維持相を強化した化学療法による再燃率低下を検証することを目的とした、多施設共同第II相臨床試験である。

<シェーマ>



*維持相においてAD-pとなった場合にはプロトコール治療中止。

6-MP : Mercaptopurine Hydrate (メルカプトプリン水和物)

DXR : Doxorubicin Hydrochloride (ドキソルビシン塩酸塩)

Ara-C : Cytarabine (シタラビン)

CPA : Cyclophosphamide Hydrate (シクロホスファミド)

MTX : Methotrexate (メトトレキサート)

PSL : Prednisolone (プレドニゾロン)

VBL : Vinblastin (ビンブラスチン)

VCR : Vincristine Sulfate (ビクリスチン硫酸塩)

VP-16 : Etoposide (エトポシド)

GR : good response (奏効)

PR : Partial Response (部分奏効)

NR : No response (変化なし)

PD : Progressive Disease (進行)

AD-p : Active disease progressive

0.2. 目的とエンドポイント

新規に診断された20歳未満の多臓器型と多発骨型LCHに対し、早期強化相のビンクアルカロイド強化による化学療法を適用することによって、再燃率が低下するか、安全性が保たれるかを検証する第II相臨床試験。

※ 本臨床研究では、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG ; Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group)における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究」JPLSG登録症例のうち、LCH-12臨床試験治療対象外症例である多発骨型以外の単独臓器型も登録(LCH-12一次登録)し、患者背景因子と治療内容の調査、および予後の追跡を行う。LCHは、病変の存在範囲により単独臓器型、多臓器型に分類されており、発症時の病変存在範囲と肝または脾・肺・造血器などのリスク臓器への浸潤の有無が、治療への反応性や予後に影響を及ぼす可能性が示唆されている。そこで本臨床試験治療は多臓器型、多発骨型を有するLCHを対象としたが、多発骨型以外の単独臓器型のLCH症例も生物学的にも臨床的にも非常に重要であることから、LCH-12一次登録をし観察研究を行い、希少疾患であるLCHの本邦における詳細な発症状況や問題点を把握することも目的とした。又何らかの理由で試験治療対象外となった多発骨型又は多臓器型のLCH症例を単純に除外した場合には本試験治療の有効性および安全性の評価において選択バイアスが問題となるため、このような例についても観察研究を行い、本試験治療の一般化可能性(本試験の結果を、LCH一般にどれくらい当てはめられるか)を評価する。本試験結果は、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的疫学研究」にて把握される全LCH症例の予後(生死)情報と併せて総合的に評価する。また、LCHの病勢や予後を反映する液性因子が見出されていないため、サイトカイン/ケモカインを中心とした血漿中の液性因子の測定を行い、病勢や予後を反映する因子を見出すことも目的とした。

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(EFS)

セカンダリーエンドポイント

- ・有害事象発生率
- ・EFS(全体)
- ・全生存期間・率(OS)(全体、病型別)
- ・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(全体、病型別)
- ・試験治療対象外症例を含む全登録例におけるEFS
- ・試験治療対象外症例を含む全登録例におけるOS
- ・試験治療対象外症例を含む全登録例における不可逆的病変の発症率
- ・試験治療対象外症例を含む全登録例におけるLCHの病勢や予後を反映する液性因子の解析

0.3. 対象

20歳未満の新規に診断されたLCHのうち、多臓器型と多発骨型を本臨床試験の対象とする。LCHの診断は中央病理診断結果を採用する。

0.4. 臨床試験治療計画概要

本試験は試験治療対象のすべての症例(二次登録症例)に対し、寛解導入相Aを行う。その後、初期反応率(6週時点)に基づき、リスク別治療を行う。

1) 多臓器型・多発骨型ともに、寛解導入相Aに対してGR(good response、奏効)/PR(Partial Response、部分奏効)の場合、24週間の早期維持相Aを行う。早期維持相Aに対してNR(No response、変化なし)/PD(Progress

ive Disease、進行) の場合はプロトコール治療中止とし、その後の治療は規定しない。多臓器型に対しては、その後引き続き24週間の後期維持相Cを行う。

2) 多臓器型で寛解導入相Aに対してNRの場合、寛解導入相Bを行い、GR/PRが得られれば、24週間の早期維持相Bを行い、その後引き続き24週間の後期維持相Cを行う。

3) 寛解導入相Bに対してNR/PDの場合、プロトコール治療中止とし、その後の治療は規定しない。

4) 多臓器型で寛解導入相Aに対してPDの場合、多発骨型で寛解導入相Aに対してNR/PDの場合、プロトコール治療中止とし、その後の治療は規定しない。

5) 維持相においてAD-p (Active disease progressive) となった場合、プロトコール治療中止とし、その後の治療は規定しない。

0.5. 臨床試験予定登録数と試験期間

予定登録数 : 130例 (多臓器型85例、多発骨型45例)

総試験期間 : 計7 年間

登録期間 : 2012 年 6 月 1 日 ~ 2016 年 5 月 31 日 (4 年間)

追跡期間 : 2019 年 5 月 31 日まで (登録期間終了後 3 年)

多臓器型および多発骨型の各々の病型で最低必要症例数が上記予定登録数に相当するため、両者が各々の予定登録数を満たすまで登録受付を継続する。

第33回LCH研究会学術集会プログラム

日時：平成24年3月18日（日）9:00～12:00

場所：東京ステーションコンファレンス 605

東京都千代田区丸の内一丁目7番12号 サピアタワー6階 Tel: 03- 6888- 8080 (代表)

日本LCH研究会、ヤクルト本社共催

厚生労働省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」
班後援

情報提供（9:00～9:10）：「ノイアップ注について」 株式会社ヤクルト本社

開会の辞：森本 哲（自治医科大学 小児科）

I. JLSG-96/02の追跡調査報告（9:10 ～ 9:40）

座長：工藤 寿子（静岡県立こども病院 血液腫瘍科）

JLSG-02多臓器型の治療成績について 自治医科大学 小児科 森本哲

JLSG-02多発骨型の治療成績について 京都府立医科大学 小児発達医学 今村俊彦

JLSG-96の長期経過について 成育医療研究センター 固形腫瘍科 塩田曜子

II. 症例検討（9:40 ～ 11:00）（発表8分、質疑3分）

セッション1 座長：田内 久道（愛媛大学医学部 小児医学）

1. 治療抵抗性LCHに対するCladribineの有効性：4例の経験から

佐藤 真穂、菊地 広朗、近藤 統、澤田 明久、安井 昌博、井上 雅美

大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科

2. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) が有効と考えられた頭蓋内多発腫瘍を呈した治療抵抗性の
若年性黄色肉芽腫の1例

増澤 亜紀¹⁾、塩田 曜子¹⁾、宇野 光昭¹⁾、清谷 知賀子¹⁾、中澤 温子²⁾、師田 信人³⁾、

堀川 玲子⁴⁾、宮崎 治⁵⁾、正木 英一⁵⁾、熊谷 昌明¹⁾、森 鉄也¹⁾

国立成育医療研究センター 腫瘍科¹⁾、病理診断部²⁾、脳神経外科³⁾、内分泌代謝科⁴⁾、

放射線診断部⁵⁾

3. 中枢神経再発に対する2-CdA療法3年後にMDSを発症した、初期反応不良リスク臓器浸潤
陽性LCHの1例

翁 由紀子、森本 哲、伊東 高峰、増澤 亜紀、柏井 良文、郡司 勇治、桃井 真里子
自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科

セッション2 座長：神菌淳司（北九州市立八幡病院 小児救急センター）

4. 硬化性胆管炎を伴った難治性多臓器型LCHの一男児例

天野 敬史郎1)、岩本 彰太郎1)、櫻井 直人1)、東 英一1)、堀 浩樹1)、駒田 美弘1)、
小池 勇樹2)、大竹 耕平2)、井上 幹人2)、内田 恵一2)、杉本 寛子3)、今井 裕3)、白石 泰三3)、
中澤 温子4)、都築 豊徳5)

三重大学医学部 小児科1)、小児外科2)、腫瘍病態解明学3)、国立成育医療センター 病理部4)、
名古屋第二赤十字病院 病理部5)

5. Lipo-DEXが有効だったLCHの一例

秋山 康介、康 勝好、磯部 清孝、森 麻希子、安井 直子、関 正史、高橋 寛吉、加藤 元博、
花田 良二

埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

6. 急性リンパ性白血病に対する維持療法中にランゲルハンス組織球症を発症した1例

横川 裕一、山岡 正慶、横井 健太郎、湯坐 有希、秋山 政晴、井田 博幸

東京慈恵会医科大学 小児科

7. 頸椎病変を伴った肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例

板橋 寿和1, 2)、早川 潤1)、竹下 輝1)、阿部 正徳2)、植田 高弘1)、高瀬 真人2)、前田 美穂1)

日本医科大学 小児科1)、日本医科大学多摩永山病院 小児科2)

III. 特別講演（11:00 ～ 12:00）

座長：石井 榮一（愛媛大学医学部小児医学）

LCH晩期障害としての中樞神経変性疾患

今宿晋作

高砂西部病院 顧問

閉会の辞：今村俊彦（京都府立医科大学 小児発達医学）

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

第17回 最新学術情報(2011.7) 最近掲載されたLCH関連の論文抄録を紹介します。

1) 「成人の骨LCH:まれながんのネットワークの研究」
Adult langerhans cell histiocytosis of bones : a rare cancer network study.
Atalar B, et al. Acta Orthop Belg. 2010 Oct;76(5):663-8.

LCHは、通常、小児に見られるまれな良性骨腫瘍である。成人の骨LCHは単一病変例が報告されてきた。本研究の目的は、成人LCHに対する様々な治療アプローチと放射線治療(RT)の役割を分析することである。5つの「まれながんネットワークセンター」からの30例の患者が、この後ろ向き研究に組み入れられた。年齢の中央値は30歳だった。腫瘍の部位は12例(40%)が頭蓋骨、6例(20%)が下肢、4例(13.3%)が胸郭の骨、3例(10%)が脊椎、2例(6.7%)が骨盤、3例(10%)が多病変であった。初期治療は、1例(3.3%)が手術、15例(50%)が手術+RT、12例(40%)がRT、1例(3.3%)がRT+化学療法、1例(33%)がコルチコステロイドであった。追跡期間の中央値は58か月であった。21例(70%)は完全寛解、4例(13.3%)は部分寛解し、2例(6.7%)に病状安定が得られ、2例(6.7%)は病状進行した。9例(30%)が再燃した。再燃率は手術およびRTで治療された患者で有意に低かった($p<0.003$)。手術は、成人の骨LCHの治療に大きな役割を果たしている、放射線治療は術後補助療法と緩和治療として考慮されるべきである。

3) 「消化管浸潤を伴うLCH」
Langerhans cell histiocytosis with digestive tract involvement.
Yadav SP, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010 Oct;55(4):748-53.

LCHの消化管浸潤については、あまり記載がない。我々

2) 「ホスファチジルセリン受容体(T細胞免疫グロブリンムチン蛋白質3と4)は、組織球肉腫と他の組織球腫瘍および樹状細胞腫瘍のマーカーである」
The phosphatidylserine receptors, T cell immunoglobulin mucin proteins 3 and 4, are markers of histiocytic sarcoma and other histiocytic and dendritic cell neoplasms.
Dorfman DM, et al. Hum Pathol. 2010 Oct;41(10):1486-94.

T細胞免疫グロブリンムチン(TIM)タンパク質は、細胞表面のホスファチジルセリン受容体ファミリーに属し、アポトーシス細胞の認識と貪食に重要な役割がある。TIM-4はヒト組織中のマクロファージや樹状細胞に発現しているため、我々は組織球腫瘍や樹状細胞腫瘍でその発現を検討した。若年性黄色肉芽腫と組織球肉腫では免疫組織化学的染色で中等度から強陽性、指状嵌入樹状細胞肉腫、LCH、急性単球性白血病(皮膚白血病)、芽球形形質細胞様樹状細胞腫瘍(hematodermic腫瘍)では弱陽性であった。TIM-3は当初、活性化Th1細胞での発現が報告されたが、最近、ホスファチジルセリン受容体であり食作用を仲介することも示された。我々は、TIM-3が腹腔マクロファージ、単球および脾臓樹状細胞で発現していることを見出した。TIM-3は、TIM-4と同様に、組織球腫瘍と樹状細胞腫瘍において、免疫組織化学染色で典型的には強陽性に発現していることを明らかにした。一般的に、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、転移性悪性黒色腫、転移性低分化癌の症例では、TIM-4とTIM-3は陰性から不均一な極弱陽性を示した。我々は、組織球腫瘍と樹状細胞腫瘍では一貫してTIM-3とTIM-4が発現しており、これらの分子は組織球や樹状細胞由来の腫瘍の新しいマーカーであると結論する。

4) 「LCHにおける再現生のあるBRAF遺伝子変異」
Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis.
Badalian-Very G, et al. Blood. 2010 Sep 16;116(11):1919-23.

LCHは、様々な臨床像を示し、一部の例では自然治癒

は、消化管浸潤を呈した2例の小児例を提示する。1例は標準プロトコールによる治療が奏功し、もう1例は再燃例のためのプロトコールで治療を受けた。文献のレビューでは、約95%の患者は2歳未満で、62%が女児であった。症状として、嘔吐、腹痛、便秘、難治性下痢症、吸収障害、血便、蛋白漏出性腸症、さらには腸穿孔が報告されていた。50%以上の患者が診断から18か月以内に死亡していた。

5) 「LCHにおけるクローン性リンパ受容体遺伝子の再構成の検出」

Detection of clonal lymphoid receptor gene rearrangements in langerhans cell histiocytosis.
Chen W, et al. Am J Surg Pathol. 2010
Jul;34(7):1049-57.

LCHは、ヒストオサイトーシスXとしても知られているが、ランゲルハンス細胞(LC)が様々な臓器において異常集積および/またはクローン性増殖することを特徴とする、稀なヒトの疾患である。LCの細胞起源はその発見以来、ずっと議論の対象となっている。この特殊な樹状細胞は戦略的に上皮内に存在するので、LCは一般的に、骨髄に由来する骨髄性のものと考えられている。しかし、マウスの最近の研究では、LCはリンパ系へ分化しているCD4前駆体から派生させることができ、このことはLCがリンパ系起源であることを示唆している。ヒトのLCHでは、リンパ系や骨髄系の悪性腫瘍が、同時または相前後して生じることがときおり報告されており、このことは系統の可塑性および/または2つの形態学的および免疫学的特性の異なる腫瘍の分化転換の可能性を示唆している。ヒトのLCHの病因と細胞起源をより理解するために、我々は後方視的に、確定診断された46例のLCH症例において、T細胞受容体 γ 遺伝子(TRG \otimes)、免疫グロブリン重鎖および κ 軽鎖遺伝子(IGH \otimes /IGK \otimes)のクローン性再構成の検出を試みた。46例のうち、男性25例と女性21例で年齢は1歳未満から59歳までであった。BまたはT細胞リンパ腫の既往または現病を

するが、多臓器に浸潤する例では死亡率が高い。LCHにおけるランゲルハンス細胞はクローン性であるが、それらが良性の形態を示すことと今日まで再現性のある遺伝子異常が報告されていないことから、LCHは悪性腫瘍ではない可能性がある。ここでは、ホルマリン固定されたパラフィン包埋材料において発癌関連遺伝子変異を2つの異なる方法を用いて検索し、保管されていた61検体中35例(57%)で発癌関連BRAF V600E変異を同定した。p53とMET遺伝子変異が、それぞれ1検体において見つかった。BRAF V600E変異は、若年患者に多い傾向があったが、病変の部位や病期には関連していなかった。ランゲルハンス細胞は、変異の有無に変わらず、リン酸化MEKとリン酸化ERK染色陽性であった。LCHにおいて高率に再現性のあるBRAF遺伝子変異が見られたことは、LCHがRAF経路の阻害剤に反応する可能性のある腫瘍性疾患であることを示している。

6) 「MACOP - Bレジメンによる成人LCHの治療:7例の経験」

MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients.
Derenzini E, et al. Ann Oncol. 2010
Jun;21(6):1173-8.

【背景】成人LCHはまれな疾患である。ビンブラスチンおよびプレドニゾンの組み合わせによる6か月治療は、標準治療であるが、前向き無作為化試験はない。

【患者と方法】7例の成人患者(多臓器(MS)型LCH:3例、単一臓器多発(SS-m)型LCH:4例)に対する、メトトレキサートおよびドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、ブレオマイシンによる短期集中的な化学療法(MACOP-B)の単一施設の経験を報告する。【結果】全奏効率は100%であった(完全寛解(CR)が5例、部分寛解(PR)が2例)。追跡期間の中央値6.5年で、4例が最初完全寛解を維持し、3例が5か月、8か月、62か月の時点で再燃した。4例が陽電子放射断層撮影法(PETスキャン)で評価を受け、治療終了時にPET陰性であった3例は全例寛解を維持(1例のみ5年後に再燃)した。診断時のPETスキャンによって4例中2例に、さらなる骨病変が見つかり、そのため1例で治療方針が変更された。【結論】MACOP-Bレジメンは、成人MSまたはSS-m型LCHに対し非常に有効な治療と考えられ、7例中5例において長期の寛解が得られた。PETスキャンは、診断時の病期分類および化学療法に対する反応

もつ例は1例もなかった。46例のうち、30% (14/46) に、クローン性遺伝子再構成 (IGH@ : 4例、IGK@ : 5例、TRG@ : 9例) があつた。興味深いことに、少なくとも1つのリンパ球受容体遺伝子のクローン再構成をもつ14例のうち、3例はTRG@とIGH@ / IGK@遺伝子再構成の両方をもっていたが、T細胞またはB細胞系統の特異的あるいは関連マーカーを発現していなかった。このことは系統の可塑性または腫瘍の背信性を示唆している。さらに、14例すべては、定量的PCR解析によってt(18;14)は陰性であつた。結論として、私たちの研究では、リンパ球受容体遺伝子の再構成が、散発的なLCH例の一部で検出可能であり、このことは、LCとリンパ系細胞の系統的な関連性、あるいは、LCがリンパ系/骨髄系前駆細胞に由来していることを示唆している。この結果は、造血細胞およびその造血器腫瘍の系統的な可塑性についての現在の概念を支持する遺伝子学的証拠となる。

7) 「小児LCHの頭頸部症状と予後」

Head and neck manifestation and prognosis of Langerhans' cell histiocytosis in children.

Nicollas R, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Jun;74(6):669-73.

【目的】小児LCHの頭頸部病変の臨床像、および、その集学的管理と予後を正しく評価する。【研究デザイン】後ろ向き研究。【患者と方法】三次医療センターの小児血液、および、小児腫瘍、小児耳鼻咽喉科部門で治療を受けた42例のLCH患者の臨床報告を分析した。頭頸部に病変がある例のみを解析した。診断時年齢、性別、臨床症状、病変の広がり、治療への反応、予後を、これらの患者のカルテから分析した。【結果】42例中31例(73.8%)は、病変が頭頸部にあつた。このうち10例は、病変が頭頸部に限局していた。多臓器型LCHのほとんどは3歳未満(平均2歳)で、骨病変は年長児に見られた。行われたすべての治療は、安全で反応があつた。【考察と結論】LCHの頭頸部病変は非常に頻度が多いことが知られている。決まった治療はないが、著者らは、LCH患者の治療は可能な限り控えめのほうがよいことを強調したい。切除すると機能的または美容上重大な問題を生じる可能性のある弧発性の大きな病変の場合には、最初に生検をすることが重要である。多臓器LCHの場合は、現在進行中の化学療法剤による臨床試験によって治癒率が上がると考えられる。

のさらなる評価に有効である。

8) 「LCHのクローン状態と臨床病理学的特徴」

Clonal status and clinicopathological features of Langerhans cell histiocytosis.

Gong L, et al. J Int Med Res. 2010 May-Jun;38(3):1099-105.

いくつかの研究によって、LCHはランゲルハンス細胞の腫瘍性の過形成であることが示されてきた。しかし、LCH診断時および経過中の両方の時期において、多くのLCH患者でクローナリティーを評価すべきであると、一部の研究者は考えている。正常組織と反応性過形成は多クローン性であるのに対し、ほとんどの腫瘍においては単クローン性であるということが大きな特徴である。さらにランゲルハンス細胞の性質を解明するために、本研究では、3例のLCHの女性患者において、臨床病理学的特徴、および、体細胞組織におけるX染色体不活性化のモザイクとアンドロゲン受容体遺伝子の多型に基づいた、レーザーマイクロダイセクションとクローナリティー解析を用いてクローナリティーを調べた。LCHは形態学的に特徴的なランゲルハンス細胞および好酸球、巨細胞、好中球および泡沫細胞から構成されることが示された。免疫染色では、ランゲルハンス細胞はCD1a、S-100蛋白およびビメンチン陽性であつた。クローナリティー解析では、ランゲルハンス細胞は単クローン性であり、LCHが腫瘍であることを実証した。これを確実に証明するためにはより多くの症例での追加研究が必要であるが、LCHはクローナルな増殖を特徴としていると結論づける。

9) 「日本における造血幹細胞移植による小児の難治性 LCH の予後の改善」

Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan.

Kudo K, et al. Bone Marrow Transplant. 2010 May;45(5):901-6.

従来の化学療法に不応性である LCH の予後は不良である。造血幹細胞移植 (SCT) は、その免疫調節作用によって難治性 LCH に対する有望な治療手段である。本研究では、日本で SCT を受けた小児難治性 LCH の転帰を分析した。1995 年 11 月から 2007 年 3 月の間に、15 例の 15 歳未満の難治性 LCH (男 9 例、女 6 例) が SCT を受けた。診断時の患者年齢の中央値は 8 か月 (28 日~28 か月) で、全例が従来の化学療法に反応不良例であった。SCT 時の年齢の中央値は 23 か月 (13~178 か月) であった。9 例は診断時にリスク臓器病変があり、肝臓病変が 6 例、脾臓病変が 5 例、肺病変が 5 例、造血器病変が 4 例であった。骨髄破壊的前処置が 10 例、強度減弱前処置 (RIC) が 5 例に行われていた。ドナーは、様々であったが、同種臍帯血が主 (10 例) に用いられていた。15 例中 11 例は、LCH 病変が消失して生存し、10 年の全生存 (OS) は $73.3 \pm 11.4\%$ (中央値 \pm 標準誤差) であった。診断時にリスク臓器病変を持つ 9 例の 10 年の OS は、 $55.6 \pm 16.6\%$ であったのに対し、リスク臓器病変のない 6 例は LCH 病変がない状態で全例が生存していた ($p=0.07$)。これらの結果は、SCT が小児難治性 LCH に対する救済手段として有望であることを示している。

10) 「日本における小児 LCH に対する 2-CdA 治療の全国調査」

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

Imamura T, et al. Int J Hematol. 2010 May;91(4):646-51.

この研究の目的は、日本の小児 LCH 患者に対する 2-CdA 治療の効果を評価することである。我々は、後方視的に 2-CdA で治療を受けた 17 例の小児 LCH の患者を見出した。すべての患者は難治性または再燃例で、最初に日本 LCH 研究グループの JLSG-02 プロトコールにしたがって治療を受けていた。2-CdA 治療開始時の状態は、リスク臓器浸潤ありの多臓器型 (MS+) の初期治療不応例が 4 人、多臓器型の再燃例が 9 人 (うち、MS+ が 5 人、リスク臓器浸潤なしの多臓器型 (MS-) が 4 例)、残りの 4 例は多発骨型 (MFB) の不応または再燃例であった。2-CdA 治療は、4~9 mg/m²/日の量を、2~5 日間連続で、3~4 週ごとに、2~12 か月間投与されていた。4 人の初期治療不応例は、2-CdA に高用量シタラビンを組み合わせて治療されていた。MS+ 例では、9 例中 5 例が治療に反応した。MS- および MFB 例では、8 例中 5 例が治療に反応した。初期治療不応例および治療中再燃例では、10 例中 4 例が治療に反応した。一方、治療終了後再燃例では、7 例中 6 例は治療に反応した。これらの知見は、2-CdA は治療終了後再燃の LCH に対して有効であることを示唆している。

第 18 回 最新学術情報 (2011. 12) 最近掲載された LCH 関連の論文抄録を紹介します。

1) 「成人の肺 LCH : 高解像度 CT 所見と病理像の比較、および、CT 所見の経時的変化」

Pulmonary langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT.

Kim HJ, et al. Eur Radiol. 2011 Jul; 21(7):1406-1415.

【目的】高解像度 CT 所見と病理学的所見の比較、および、肺 LCH の経時的な CT 検査による評価。【方法】27 例の成人肺 LCH 患者 (男/女=20/7、年齢: 41 ± 12.3 歳) の肺病変の CT 所見を再検討した。結節、微小結節、壁肥厚、壁菲薄、異常形態の嚢胞、網状陰影を含む肺

2) 「成人の肝 LCH」

Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults.

Abdallah M, et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Jun; 35(6-7):475-481.

成人 LCH において肝病変は比較的頻繁にみられるが、しばしば見過ごされている。実際には、明らかに局所的な LCH や肝の単独病変の場合には、見逃されることがある。我々は、フランスの組織球症研究グループに登録された 85 例の成人 LCH 患者のコホートから肝病変を伴う 23 例を提示する。最も頻度の高い臨床病型は、多臓器型であった (87%)。肝 LCH の主な組織型は、

CT 所見を評価したのち、肺生検部位の病理組織学的所見と比較した。病変範囲の変化を判断するために、最初と最終の CT 所見を比較した。【結果】肺異常のうちで最も高頻度に見られたのは微小結節(24 例、89%)、次いで、壁肥厚(22 例、82%)、壁菲薄(22 例、82%)であった。壁菲薄や異常形態の嚢胞の病変にさえ、その壁に活動性の炎症性 LCH 細胞や好酸球が浸潤していた。壁が菲薄化した嚢胞では、肺胞壁に沿って嚢胞周囲に炎症性細胞が浸潤し、嚢胞周囲に肺気腫様変化を認めた。壁菲薄または異常形態の嚢胞は、周囲の嚢胞の壁の破壊を介して周囲の嚢胞と癒合する傾向を示した。14 例(52%)で改善が見られ、9 例(33%)で病変が進行した。【結論】肺 LCH 患者の半数以上が、その後の CT 検査で改善を認めた。壁が菲薄化した嚢胞でさえ、病理組織検査では活動性の炎症性細胞浸潤を認め、その後の CT 検査で改善を認めた。

3)「ゾレドロン酸による LCH の骨病変の治療：症例シリーズ」

Treatment of Langerhans cell histiocytosis bone lesions with zoledronic acid: a case series. Sivendran S, et al. Int J Hematol. 2011 Jun; 93(6):782-786.

LCH は、特殊な樹状細胞(ランゲルハンス細胞)のクローン増殖によって引き起こされるまれな疾患である。まれに致命的で重大な合併症を併発することがある。骨病変は特に破壊的であり、現在のところ、骨病変や多くの骨病変を伴う患者が経験する激しい骨痛に対する標準的な治療法は存在しない。それまでに濃厚に治療を受けたにもかかわらず骨痛を伴う LCH 患者に対して、がん患者の治療を応用したビスフォスフォネート治療が行なわれた症例が、文献上 12 例見出された。興味深いことに、これらの患者において骨痛は、完全またはほぼ完全に消失し、機能状態に戻り、75%の症例で放射線学的に LCH 病変の縮小または退縮が見られた。これらのうち新世代のビスフォスフォネート、ゾレドロン酸で治療されていたのは 6 例のみであった。本稿では、ゾレドロン酸 4mg の静注を月 1 回 1 年間受け、完全に骨痛が消失した骨病変を伴う 2 例の LCH を報告する。2 例ともビスフォスフォネート治療後、LCH 病変の縮小を認めた。1 例目は、LCH の初期治療としてビスフォスフォネートを使用した文献上はじめての報告例である。この症例は、従来の治療を受けることができない例においては、病勢安定化と症

硬化性胆管炎であった(56%)。症状は、肝腫大(48%)および/または肝臓の生化学検査の異常(61%、うち、トランスアミナーゼの上昇を伴う胆汁うっ滞が 35%、胆汁うっ滞のみ 22%、トランスアミナーゼの上昇のみ 4%)であった。特に診断を示唆する所見は、MRI 検査での胆道系の異常であった。肝 LCH の自然史として、2 つの段階が見られた、すなわち、初期の組織球の浸潤と後期の胆管系の硬化像である。肝病変は患者の生存に大きく影響することが分かった。したがって、すべての成人 LCH 患者において、初期診断の時点から定期的に臨床的および生物学的な肝臓の評価をすべきである。肝病変を示唆する所見があれば、できるだけ早く、MRI 検査と肝生検を考慮すべきである。肝病変が確定された場合には、LCH に対する治療とともに、他の胆汁うっ滞性疾患に倣って、ウルソデオキシコール酸による治療を推奨する。しかし、肝 LCH の理想的な治療法は見出されておらず、進行した症例では移植が唯一の治療法である。

4)「先天性自然治癒性の細網組織球症：診断における重要な課題」

Congenital self-healing reticulohistiocytosis - an important diagnostic challenge. Jensen ML, et al. Acta Paediatr. 2011 May; 100(5):784-786.

【目的】皮膚ランゲルハンス細胞組織球症の良性の特殊型であり、新生児期に皮膚病変を呈する、先天性自然治癒性細網組織球症について、現在と新たな知見を提示する。【方法】このまれな疾患を 2 例報告し文献を検討した。【結果】新生児を専門とする皮膚科医の診察を直ちに受ける新生児はごくわずかで、皮膚科医が評価するより前に皮膚病変の自然退縮が起こっている可能性がある。自然治癒するか播種性となるかを確実に区別できる基準はなく、総合的評価と経過観察が不可欠である。【結論】我々のデータは、先天性自然治癒性細網組織球症がいかに見逃されやすいかを示し、先天性自然治癒性細網組織球症が疑われる場合には、全例において、新生児治療室で患部をインスタント写真で撮り、遠隔皮膚科相談を利用することが重要で価値があることを強く示している。

状緩和のために、ゾレドロン酸療法が初期治療として役割を果たす可能性を示している。

5) 「消化管 LCH : 12 例の臨床病理学的研究」

Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients.

Singhi AD, et al. Am J Surg Pathol. 2011 Feb; 35(2):305-10.

LCHによる消化管浸潤はまれである。それは通常、多臓器型の男性患者に見られ、生命予後は不良でかつ合併症の発症率が高い。小児期に発症しやすいが、成人にも少数の報告はある。この疾患の経過をさらに明らかにするために、我々は12例の消化管LCHの24病変を収集した。2例は小児(4か月および2.3歳)で10例は成人(40~77歳、平均58.4歳)、女性が優位(12例中9例、75%)であった。小児例は2人とも、発育不全、出血性下痢と貧血を呈した。対照的に、成人は10例中5例(50%)が無症状で、残りには消化管とは関係のない症状があった。内視鏡検査では、小児では、十二指腸と複数の大腸部位の病変を認めた。しかし、成人では、10例中8例(80%)は孤発性のポリープを呈し、主に結腸直腸部位に認めた(8例中7例)。病変サイズは0.1~0.8cm(平均0.4cm)で、粘膜内病変が多く(24病変中18病変:75%)、境界明瞭なものが24病変中14病変(58%)、浸潤性のものが24病変中10病変(42%)であった。顕微鏡的所見は、好酸球よりもリンパ球浸潤が優位な例(24病変中12病変:50%)や大きな核小体が見られる例(24病変中2病変:8%)もあったが、他の部位のLCH組織像と類似していた。覆っている粘膜や捕捉された粘膜上皮の反応性的変化(24病変中10病変:42%)、粘膜潰瘍(24病変中3病変:13%)、巣状壊死(24病変中1病変)、および多核巨細胞は(24病変中1病変)もみられた。有糸分裂像は認めなかった。免疫組織化学では、すべての病変がS-100蛋白とCD1a陽性であった。11例(92%)で、2か月から5.3年(平均1.8年)の経過追跡の情報が得られた。1例の小児が追跡不能であった。しかし、もう1例の小児は多臓器病変を発症し、初期診断後1年以内に死亡した。成人の2例が、初期診断からそれぞれ2か月後と2年後に皮膚病変を発症し、そのうち1例には多発性大腸疾患を認めた。この研究から、消化管LCHは小児だけでなく成人にも存在し、女性に多いことが分かった。以前の報告と一致し、小児例は多臓器型に多く予後不良であった。しかし、成人では、LCHは通常、偶発的に孤独ポリープとして見つかる。まれ

6) 「小児の中枢神経 LCH の頻度と放射線学的所見 : コホート研究」

Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study.

Laurencikas E, et al. Pediatr Blood Cancer. 2011 Feb; 56(2):250-7.

【背景】LCH患者は、神経変性およびその他の中枢神経系障害を発症することがあり、MRIで病変を検出できる。我々は、明確に定義された小児LCHコホートにおいて、その発生率および病的脳MRI所見出現率を推定した。【方法】1992-2001年の間にストックホルム郡でLCHと診断された15歳未満の小児のなかで、臨床的および/または検査所見的に、内分泌機能障害を含む中枢神経系病変を示す症例の脳MRI検査を単一施設で実施した。【結果】LCHと診断された29例(男児16、女児13)のうち16例(55%)に脳MRI検査が行われた、6例は内分泌学的異常(5例に尿崩症、1例に低IGF-1、1例に汎下垂体機能低下症)、10例は臨床的中枢神経系症状があったためであった。脳MRI異常は、8例(28%)に、LCH診断後中央値3.5年(範囲1~11.4年)の時点で認められた。29例中7例(24%)に神経変性に関連するMRI所見を認め、発生率は少なくとも小児100万人あたり年間2.1人に相当した。神経変性異常は、頭蓋顔面部位に病変のある例でより頻度が高い傾向にあった($p=0.12$)。【結論】LCHにおける神経変性に関連した画像所見の年間発生率は、少なくとも小児100万人あたり年間2.1人、すべての小児LCHの24%と推定される。重要な問題は、すべてのLCH患者、あるいは特定の病型のLCH患者に対して、MRIを含む長期の経過観察を推奨すべきかどうかである。中枢神経病変のあるLCH患者では、神経学的、神経心理学的、神経生理学、神経化学的および神経放射線学的な経過観察の必要性が示唆される。