

201128033B

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22-23年度 総合研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成24(2012)年 4月

目 次

I. 総合研究報告	-----	1
研究代表者 森本 哲		
1. 頭蓋骨LCHの診療ガイドライン2010		7
2. 椎体LCHの診療ガイドライン2010		10
3. 乳児LCH長期フォローアップガイドライン2011		13
4. 中枢神経変性LCHフォローアップガイドライン2010		17
5. 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）（概要版）		20
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	25
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27

I. 総合研究報告書

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】LCHの治療成績を向上させることを目的とする。【方法】1) 全国規模での症例登録および中央病理診断、患者検体の保管とデータベース化。2) 病型別の治療指針の作成と標準治療の確立に向けた臨床試験計画書の作成。3) 新規治療開発を目指した骨免疫学的解析からの病態解明。4) ホームページや患者会、教育講演などによる社会(医師、患者)への啓発。5) フォローアップガイドラインの作成とそれに基づく長期経過観察。6) 多病変型成人LCH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、症例登録および中央病理診断、検体保存システムを構築し運用を開始した。2) 小児LCHの治療法や予後に関する後方視的な調査を行い、それを基に病型別の診療ガイドライン、標準的治療の確立に向けた前方視的臨床研究計画書(LCH-12)を作成した。また、韓国と統一した治療レジメンで臨床研究を将来行うことを目指し共同研究に着手した。(3) 破骨細胞活性化因子や炎症性サイトカイン/ケモカイン、オステオポンチンが病態に関わり、これらが治療ターゲットになる可能性を見出した。(4) ホームページや学術集会、患者会、教育講演によりLCHの啓発を進めた。(5) フォローアップガイドラインを作成し、中枢性尿崩症に代表される不可逆的障害が診断後年々増加することを明らかにした。(6) 成人下垂体-視床下部LCHおよび多病変型成人LCHの治療結果を発表し、肺単独以外の成人例が小児例以上に「難病」であること、その治療法を提示した。【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 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 静岡県立こども病院
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因不明の希少疾患である。乳児LCHは成人例とは異なり、皮膚や骨、頭蓋内病変など症状は多彩で、約10%が急速に進行し致命的となる。診断は病変部の生検し病理組織診断が必須である。しかし、症状が多彩なため小児科以外の診療科を初診することが多いこと、本疾患の認知度が小児科以外の医師では低いこと、病理組織診断が難しいことなどから、しばしば診断が遅れる。確定診断が得られても、標準的治療がないこと、頻回に再燃し長期の経過をたどること、成

長・発達障害、中枢神経変性症などの非可逆的な後遺症を残すことも大きな問題である。また、成人にも小児の半数ほどのLCH患者は存在すると言われるが、肺単独LCH以外の成人LCHについては全く未開の分野であり、多病変型成人LCHは乳児LCH以上に「難病」である。このような予後不良の乳児LCHと多病変型成人LCHの治療成績を向上させることを本研究班の目的とする。

B. 研究方法

以下の6点についての研究を行った。

- 1) 全国規模での症例登録と中央病理診断、検体保存システムの確立。
- 2) 病型別の治療指針と標準治療の確立に向けた臨床試験計画書の作成。
- 3) 病態の解明による新規治療法の開発。
- 4) ホームページや学術集会、患者会などによる社会（医師、患者）への啓発。
- 5) フォローアップガイドラインの作成と長期経過観察。
- 6) 成人多病変型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を匿名化して取り扱う。

C. 研究結果

- 1) 症例登録、中央病理診断、検体保存システム構築。
 - a) JPLSGの疫学研究の患者登録システムを利用し、小児LCH症例の登録を開始した。
 - b) 上記の登録により送付された検体を、成育医療研究センターで中央診断を行う。
 - c) 診断後の余剰検体は成育医療研究センターで保管する。
- 2) 治療指針と臨床研究計画書の作成。
 - a) ①難治性乳児LCHに対する造血細胞移植療法の調査 (Kudo K, et al. Bone Marrow Transplant. 2010)、②小児多発骨病変LCHの解析、③小児LCHに対するビスフォスフォネー

ト療法の調査 (Morimoto A, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010)、④小児LCHに対する2CdA療法の調査 (Imamura T, et al. Int J Hematol. 2010)、⑤中枢神経変性LCHの解析 (Imashuku S, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010)を論文発表した。⑥日本LCH研究会の臨床研究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)、⑦治療反応不良例解析 (Kudo K, et al. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society, 2010)を行い学会発表した。

b) 上記を基にし、「頭蓋骨LCHの診療ガイドライン」(参考資料1)「椎体LCHの診療ガイドライン」(参考資料2)を作成した。

c) 前方視的臨床研究プロトコール「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)」(参考資料5)を完成させた。

d) 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。

a) 多臓器型LCHでは血清中の破骨細胞活性化因子や炎症性サイトカイン/ケモカインが有意に高値であり、中でもリスク臓器浸潤のある多臓器型ではTh1サイトカインが有意に高値であることを報告した (Morimoto A, et al. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society, 2010)。

b) 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 (Morimoto J, et al. Curr Drug Targets. 2010、森本純子, 他. 日本臨床. 2010、Kanayama M, et al. J Immunol. 2011、Uede T. Pathol Int. 2011)。

c) 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)。

d) 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.

Virchows Arch, 2010、Murakami I, et al. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society, 2011)。

4) LCHの医師・市民への啓発。

a) 日本LCH研究会のホームページ (<http://www.jlsg.jp/main.html>)に、医師向けに最新学術情報(第15回~19回)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。

b) 医師向けに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、森本 哲. 第52回日本小児血液学会, 2010、塩田曜子. 第113回小児血液腫瘍懇話会, 2010、森本 哲. 第4回若手臨床血液学セミナー, 2011)。

c) LCH患者会(ホームページ <http://www7a.biglobe.ne.jp/~lchkanjakai>)と共同で全国LCH患者会を開催し、LCHについての解説、病状相談を行った(第5回LCH全国患者会, 京都, 2010年8月1日, 参加家族21家族、第6回LCH全国患者会, 東京, 2011年8月7日, 参加家族30家族)。

d) 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)。

e) LCHの総説および教科書を執筆した(村上一郎, 他. 中山書店, 2010、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(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、Shioda Y, et al. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2010、阿部泰子, 他. 第30回日本LCH研究会, 2010、足立晋介, 他. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 2010、濱田淳平, 他. 臨床内分泌update, 2011、塩田曜子, 他. 第52回日本小児血液学会, 2010、塩田曜子, 他. 第4回大阪呼吸器シンポジウム, 2010、塩田曜子, 他. 第52回日本小児血液学会, 2010、谷口祐子, 他. 第121回日本小児科学会栃木県地方会, 2010、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) フォローアップのガイドラインの作成と長期経過観察。

a) 「乳児LCH長期フォローアップガイドライン」(参考資料3)を作成した。

b) 「中枢神経変性LCHフォローアップガイドライン」(参考資料4)を作成した。

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)。

d) 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)。

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) 治療ガイドラインにより、診療科をまたいだ治療の均てん化が期待される。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) 破骨細胞活性化因子、炎症性サイトカイン/ケモカイン、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) 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

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

3) 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

4) Morimoto J, Kon S, Matsui Y, Uede T. Osteopontin; as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Drug Targets*. 11:494-505, 2010

5) 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

6) 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.

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

8) 森本純子, 金山剛士, 浅野毅, 上出利光. 関節リウマチの成因と病態生理 炎症メディエーター 主なサイトカイン オステオポンチン. *日本臨床*. 68増刊号5 関節リウマチ: 178-182, 2010

9) 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

10) 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.
- 11) 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.
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) Uede T. Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases. *Pathol Int*. 61: 265-280, 2011.
 - 16) 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.
- ## 2. 学会発表
- 1) Kudo K, Morimoto A, Imamura T, Shioda Y, Ishii E, et al. 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.
 - 2) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. 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.
 - 3) Oh Y, Morimoto A, et al. 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.
 - 4) Shioda Y, et al. A refractory case of Langerhans cell histiocytosis involving choroid plexus and multiple cerebral manifestations. 26th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Boston USA, October 2010.
 - 5) 足立晋介、森本 哲、他. 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
 - 6) 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
 - 7) 森本 哲、他. 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
 - 8) 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
 - 9) 塩田曜子. ランゲルハンス細胞組織球症. 第113回小児血液腫瘍懇話会, 東京, 2010年7月
 - 10) 塩田曜子、他. 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
 - 11) 塩田曜子、他. 骨病変をともなわ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
- 12) 谷口祐子、森本 哲、他. 最近当院で経験したランゲルハンス細胞組織球症(LCH)9例のまとめ. 第121回日本小児科学会栃木県地方会, 下野, 2010年11月
- 13) Morimoto A. Recent advance in Langerhans cell histiocytosis. 52nd Spring Meeting of the Korean Society of Hematology, Seoul Korea, May 2011.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Morimoto A. General Review and Recent Advances of LCH. Pediatric Grand Round lecture, Seoul Korea, December 2011.
- 17) Murakami I, Morimoto A, et al. Gene expression profiling of PTPN6 (SHP-1) transfected Langerhans 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.
- 18) Shioda Y, et al. Extraskeltal soft tissue involvement with Langerhans cell histiocytosis (LCH): report of 3 pediatric cases. 27th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Viena Austria, October 2011.
- 19) 濱田淳平、石井榮一、他. 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update, 札幌, 2011年1月
- 20) 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
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) 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瘤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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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

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

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、腫瘤は形成しない。

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、などについて回答がない。

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。

6. 文献

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

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, Dubouset 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.

乳児 LCH 長期フォローアップガイドライン 2011

国立成育医療研究センター 腫瘍科 塩田曜子

1. はじめに

LCH はさまざまな部位に発症することから、症例ごとに適切な方法と頻度での評価を必要とする。小児期発症の LCH 症例においては、初期に適切な治療が行われても、多くの症例で何らかの晩期合併症が認められる (Haupt R 2004, Lau LM 2008)。多臓器病変例での頻度が高いが、単一病変型においても機能障害を残すことがある。代表的な晩期合併症としては、尿崩症 (Shioda Y 2011) を代表とする視床下部-下垂体障害 (Donadieu J 2004)、難聴 (Nanduri V 2010)、小脳・基底核の変性病変に伴う運動障害や認知障害 (Vrijmoet-Wiersma CM 2009, Imashuku S 2008, Grois N 2010)、整形外科的障害 (Garg S 2004) や各浸潤臓器の障害、二次がんなど、さまざまな病態が挙げられる。これらの合併症は、LCH 診断後から数年経過後に明らかとなることが多く、10 年以上経過して現れる場合もある。また、再燃は診断後 3 年以内に多いが、再燃例には合併症の頻度が高い (Minkov M 2008, Morimoto A 2008)。このように、LCH はほかの小児がんとは異なる性質を持っており、すべての LCH 症例は、長期的なフォローアップを要する。

2. 病変ごとのフォローアップ計画 (表)

LCH の経過は様々であり、標準的なフォローアップ計画を基として、各症例によって適切な評価を適宜加えて行う必要がある。

初期に炎症所見が明らかであった例は、CRP や血沈値などの血液検査の推移が LCH 再燃の指標になることがある。

骨病変は、部位を変えて再燃することがあり注意を要するが、骨痛や局所の腫脹などの症状が参考となる。中耳炎・外耳道炎 (側頭骨病変) をともなう症例は、耳鼻科医による定期的な診察、聴力検査を受けることが望ましい (Nanduri V 2010)。上顎・下顎骨、口腔内病変症例は、歯科での定期的な検診を行う。椎体や大腿骨の骨病変など骨の変形をともなう症例は、成長とともに整形外科的な問題が明らかとなることがあり (Haupt R 2004)、年 1 回程度の整形外科受診が望まれる。

CNS リスク部位 (頭蓋冠以外の眼窩・側頭骨・頭蓋底・上顎などを含む部位) に病変のある例においては、尿崩症やその他の中枢神経病変を合併する頻度が高いことが知られている (Grais N 2006)。LCH の診断時にすでに尿崩症を発症している例もあるが、LCH の治療終了から数年後に尿崩症を生じることもある。尿崩症発症後、さらに数年経過し成長ホルモンをはじめとする下垂体前葉ホルモン異常を合併することがあり (Donadieu J 2004)、長期の内分泌的フォローが必要である。具体的には、定期的な診療の中で、多飲多尿の有無の確認、成長曲線・二次性徴についての評価、血液検査でのホルモン基礎値

の評価などを続ける。成長率の低下や二次性徴の遅延（女児；12歳を過ぎても乳房腫大なし、14歳を過ぎても初潮なし、男児；14歳を過ぎても二次性徴の発現なし）、肥満などを認めた場合には、早期に内分泌専門医による評価が必要となる。

中枢神経変性病変として知られる小脳や基底核の異常は、神経症状出現の数年前からMRI画像の変化を認めるため（Prosch H 2007）、定期的な頭部MRIフォローが必要である。また、画像変化の有無にかかわらず認知障害が問題となる例もあり（Nanduri VR 2003）、精神神経学的評価も重要である。多臓器型あるいはCNSリスク部位に浸潤のあるLCH症例においては、頭部MRI評価（年1回）および精神神経学的評価（就学などにあわせて1-3年ごと）を10年以上の長期にわたって行う必要がある。中枢神経変性病変を認めた場合には、6か月毎に神経学的評価と頭部MRI評価を続ける。

このほかに、過去に行われた治療内容により、免疫機能回復の評価、心機能評価などが必要となる場合がある。

表 治療終了後の検査計画

	多臓器型		多発骨型
	リスク臓器浸潤あり	リスク臓器浸潤なし	
治療終了1年まで			
身体所見	1か月ごと	1-2か月ごと	2-3か月ごと
血液・尿検査	1-2か月ごと	2-3か月ごと	3-6か月ごと
身体計測・二次性徴	6か月ごと	6か月ごと	6か月ごと
骨放射線検査	所見の改善傾向まで3-6か月毎、以降は病変が疑われるとき		
リスク臓器評価	肝エコー・肺CTなど所見にあわせて3-6か月ごと		
頭部MRI	頭蓋内・視床下部-下垂体病変陽性例：NADとなるまで3-6か月ごと 多臓器型の全例およびCNSリスク病変陽性例：年1回		
精神学的検査	多臓器型の全例およびCNSリスク病変陽性例：年1回		
内分泌評価	異常が疑われるとき。		
治療終了1年～2年まで			
身体所見	3か月ごと	3-6か月ごと	3-6か月ごと
血液・尿検査	3-6か月ごと	3-6か月ごと	6か月ごと
身体計測・二次性徴	6か月ごと	6か月ごと	6か月ごと
骨放射線検査	病変が疑われるとき		
リスク臓器評価	肝エコー・肺CTなど所見にあわせて6か月ごと		
聴力・視力検査	CNSリスク病変陽性例：年1回		
頭部MRI	多臓器型の全例およびCNSリスク病変陽性例：年1回		
精神学的検査	頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例：年1回		
内分泌評価	異常が疑われるとき		

	多臓器型		多発骨型
	リスク臓器浸潤あり	リスク臓器浸潤あり	
<u>治療終了2年以降10年以上</u>			
身体所見	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと
血液・尿検査	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと
身体計測・二次性徴	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと
骨放射線検査	病変が疑われるとき		
リスク臓器評価	肝エコー・肺CT など所見にあわせて適宜		
聴力・視力検査	CNS リスク病変陽性例：3年に1回		
頭部MRI	多臓器型の全例およびCNS リスク病変陽性例：2年に1回		
精神学的検査	頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例：1-3年ごと		
内分泌評価	異常が疑われるとき		

3. 文献

- Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, Rey G, McClain KL, Janka-Schaub G, Egeler RM. 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.
- Lau LM, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 607-612.
- Shioda Y, Adachi S, Imashuku S, Kudo K, Imamura T, Morimoto A. 9. 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*. 2011; 94: 545-551.
- Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, Frappaz D, David M, Brauner R, Genereau T, Debray D, Cabrol S, Barthez MA, Hoang-Xuan K, Polak M; French LCH Study Group. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr*. 2004; 144: 344-350.
- Nanduri V, Tatevossian R, Sirimanna T. High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 449-453.
- Vrijmoet-Wiersma CM, Kooloos VM, Koopman HM, Kolk AM, van der Laan I, Grootenhuis MA, Egeler RM. Health-related quality of life, cognitive functioning and behaviour problems in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 116-122.
- 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*. 2008; 93: 615–618.
8. 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*. 2010; 156: 873–881.
 9. Garg S, Mehta S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 1740–1750.
 10. Minkov M, Steiner M, Pötschger U, Aricò M, Braier J, Donadieu J, Grois N, Henter JI, Janka G, McClain K, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S, Gadner H; International LCH Study Group. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr*. 2008; 153: 700–705.
 11. Morimoto A, Kobayashi R, Maeda M, Asami K, Bessho F, Imashuku S; Japan LCH Study Group. Impact of reactivation on the sequelae of multi-system Langerhans cell histiocytosis patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 931–932.
 12. 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; DALHX- and LCH I and II Study Committee. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 228–233.
 13. Prosch H, Grois N, Wnorowski M, Steiner M, Prayer D. Long-term MR imaging course of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 1022–1028.
 14. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, Parry L, Pritchard J, Vargha-Khadem F. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2961–2967.

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