

201231177A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の
啓発と標準治療の確立

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成25(2013)年 4月

目 次

I. 総括研究報告		
多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の啓発と標準治療の確立に関する研究---	1	
研究代表者 森本 哲		
II. 参考資料	-----	5
1. 第7回LCH全国患者会プログラム		5
2. 第35回LCH研究会学術集会プログラム、抄録		6
3. JLSG-02臨床試験の成績		11
4. 最新学術情報(第20回~21回)		14
5. 成人多病変ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に対する 第II相臨床試験(A-LCH-13)研究計画書		21
6. JLSG-96/02の長期フォローアップ		32
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	35
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	37

I. 総括研究報告書

多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の啓発と標準治療の確立

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】多臓器型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多臓器型LCHの治療成績向上は急務の課題である。【目的】多臓器型LCHの治療成績を向上させることを目的とする。【方法】1)社会への啓発、2)小児ランゲルハンス細胞組織球症のリスク別臨床研究(LCH-12)の遂行、3)成人多臓器型LCHの治療開発、4)治療開発に向けた病態解明、5)長期フォローアップ調査。【結果】1)社会への啓発が進んだ。2)LCH-12臨床試験に17例、観察研究に6例が登録された。3)Special-C療法の結果が論文化され、それを基に成人多病変型LCHに対する臨床試験A-LCH-13のプロトコールコンセプトが完成した。4)IL-17およびOsteopontinは多臓器型LCHの新規治療ターゲットとなることがわかった。5)JLSG-96/02登録コホートの不可逆的病変は経年的に増加していた。【結論】本研究により多臓器型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
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病院 内科系専門診療部 医員
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
齋藤明子	国立病院機構名古屋 医療センター臨床研究センター 臨床疫学研究室 室長

A. 研究目的

多臓器型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ある。皮膚や骨、リンパ節などに病変が出現し化学療法が必要であるが、認知度は低いためしばしば診断が遅れ、標準治療はない。約10%が致死的で、約30%は頻回に再燃し長期の経過をたどり、尿崩症や中枢神経変性症などの不可逆的病変を残す。また、成人の多臓器型LCHは本邦では全く認知されておらず、患者は医療難民化している。この

ような多臓器型LCHの啓発と予後改善を目的とする。

B. 研究方法

LCHについて以下の4点についての研究を行う。

- 1)社会への啓発
- 2)小児ランゲルハンス細胞組織球症のリスク別臨床研究(LCH-12)の遂行
- 3)成人多臓器型LCHの治療開発
- 4)治療開発に向けた病態解明
- 5)長期フォローアップ調査

(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)社会への啓発(森本、今村、塩田、工藤)
 - a) LCH患者会 (ホームページ <http://www7a.biglobe.ne.jp/~lchkanjakai>) と共同で、全国患者会(H25年3月17日、東

- 京)開催し医療相談・疾患解説を行った。(参加患者12家族32名、医師7名)(参考資料1)
- b) 学術集会(H25年3月17日、東京)で開催し症例検討・講演を行った。(参加医師46名)(参考資料2)
- c) 第54回日本小児血液・がん学会学術集会(H24年11月30日、横浜)でワークショップを開催し、JLSG-02臨床試験の成績(森本 哲)(参考資料3)、再発LCHの治療経過(塩田曜子)について発表した。
- d) 日本LCH研究会(JLSG)のホームページ(<http://www.jlsg.jp/main.html>)で最新学術情報(第20回~21回)(参考資料4)/疾患解説/ガイドラインを掲載した。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。
- e) 総説を発表した(塩田曜子, 他. 小児内科. 2012)。
- f) 特異な症例の報告を行った(Yuasa M, Morimoto A, J Clin Exp Hematop. 2012、Kikkawa I, Morimoto A, et al. Pediatr Int. 2013、Nakamura T, Shioda Y, et al. Auris Nasus Larynx. 2012.、Shioda Y, et al. 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society.、Oh Y, Morimoto A, et al. 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society.、翁 由紀子, 森本 哲, 他. 第54回日本小児血液・がん学会、

2) LCH-12臨床研究の遂行(森本、藤本、今村、塩田、工藤、齋藤)

- a) LCH-12臨床研究に23例が登録された(25年3月31日現在)。
- b) このうち、14例の検体が中央診断施設(成育医療研究センター)に送付され、診断ガイドラインに基づき13例の中央診断が行われた。
- c) LCH-12臨床試験の登録を開始し17例が登録された(25年3月31日現在)。
- d) LCH-12観察研究の登録を開始し6例が登録された(25年3月31日現在)。
- e) これらのデータをNPO法人臨床研究支援機構(OSCR)で管理した。

3) 成人多臓器型LCHの治療開発(東條)

- a) JLSG-02研究に登録された成人LCHの治療結果を論文発表した(研究成果の別刷:Morimoto A, Tojo A, Imamura T, et al. Int J Hematol. 2013)。

- b) これに基づき成人の多臓器型LCHに対する全国多施設共同臨床研究計画書のコンセプトを作成した。(参考資料5)

4) 治療開発に向けた病態解明(森本、藤本、東條)

- a) LCH-12に登録された16例の患者の血漿検体を収集した(25年3月31日現在)。
- b) IL-17受容体発現が多臓器型で高値であること、血清中IL-17濃度はLCH患者で高値であるが病型による差はないことを見出した(研究成果の別刷:Murakami I, Morimoto A, et al. Virchows Arch. 2013)。
- c) 多臓器型LCHで血清osteopontin(OPN)が高値であることを見出した(翁 由紀子, 森本 哲. 第35回日本LCH研究会)。
- b) 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、特に切断型OPNがこの分化に重要であることを見出した(未発表データ)。

5) 長期フォローアップ調査(塩田、今村)

1996~2009年にJLSG-96/02研究に登録された320例の多病変型LCHのコホートの年次長期フォローアップ調査を行った。中枢性尿崩症に代表される不可逆的病変の経年的増加が明らかになった。(今村俊彦. 第35回日本LCH研究会)。(参考資料6)

D. 考察

- 1) 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。
- 2) 多発骨型および多臓器型LCHに対する臨床試験、および、その他の病型の前方視的観察研究により、本邦における小児LCHの全貌が明らかとなり、標準的治療の確立と治療成績向上が期待される。
- 3) 成人LCHに対する治療は全く手探り状態である。今回、外来治療が可能なパイロット試験の成績を論文発表した。日本LCH研究会に

登録され、Special C レジメンで治療された多病変型成人 LCH 患者 14 例 (年齢中央値: 43 歳、20-70 歳、単一臓器多発型 4 例、多臓器型 10 例) を解析した。36 週間の治療終了時に、単一臓器多発型は 4 例ともに活動性病変は消失した。一方、多臓器型では、反応があったのは 10 例中 6 例であった。最終観察時点(観察期間の中央値:34 か月)で、11 例(活動性病変なし 8 例)が生存していた。死亡した 3 例の死因は、Special C 治療開始直後の出血が 1 例、Special C から他の治療に移行した後の感染症が 2 例であった。外来治療が可能な本レジメンは、成人 LCH に有効と考えられた。この結果を基に、Special C レジメンを基本とした、成人の多病変型 LCH に対する全国多施設共同臨床研究計画書のコンセプトを作成した。多病変型全例に対し Special C で治療開始し、治療開始後 6 週間の時点で反応不良例はシタラビンを含む Salvage レジメンに移行する。エンドポイントは、病型別の無イベント生存期間・率。登録期間は 5 年、予定登録数は 40 例である。

4) 病態解明に向けた臨床検体の収集が進んだ。それと共に、IL-17 および OPN が、LCH の病態形成に深く関与していることが明らかとなった。LCH において、IL-17A の自己分泌モデルが提唱され、IL-17 が治療ターゲットになる可能性が以前に報告されたが、否定的な報告も相次ぎ、結論は出ていなかった。今回、IL-17 受容体が、単一臓器型に比べ多臓器型で高値であること、血清中 IL-17A は LCH 患者において高値であるが病型における差はないこと、を明らかにし、IL-17 は LCH の病態、病型の進展に関わっていると結論付けた。

IL-17A は OPN と共に、LCH 治療のターゲットになる可能性がある。

5) フォローアップガイドラインに基づいた、JLSG-96/02 登録コホートの追跡調査を行った。調査の回収率は 97%、患者のフォローアップ率(2 年以内に来院あり)は 85%、観察期間の中央値は 8 年であった。尿崩症を 15%(多臓器型 21%、単一臓器多発型 3%)、中枢神経変性症を 5%(多臓器型 6%、単一臓器多発型 4%) に認め、これらの発症は観察期間が延びるにつれて増加していた。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。

E. 結論

①LCH の社会への啓発が進み、②LCH-12 臨床研究が順調に遂行され、③成人多病変型 LCH の治療開発の基となる臨床研究計画が完成し、④新規治療ターゲットが定まり、⑤長期フォローアップの重要性がさらに明らかとなった。以上により多臓器型 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) Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, Morimoto A, Ozawa K. Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with Fatty liver disease. J Clin Exp Hematop. 2012; 52: 121-126.
- 2) Kikkawa I, Aihara T, Morimoto A, Watanabe H, Furukawa R. Langerhans cell histiocytosis case with dense metaphyseal band sign. Pediatr Int. 2013; 55: 96-98.
- 3) Murakami I, Morimoto A, Oka T, Kuwamoto S, Kato M, Horie Y, Hayashi K, Gogusev J, Jaubert F, Imashuku S, Al-Kadar LA, Takata K, Yoshino T. IL-17A receptor expression differs between subclasses of Langerhans cell histiocytosis, which might settle the IL-17A controversy. Virchows Arch. 2013; 462: 219-228.
- 4) Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. Int J Hematol. 2013; 97: 103-108.
- 5) Nakamura T, Morimoto N, Goto F, Shioda Y, Hoshino H, Kubota M, Taiji H. Langerhans cell histiocytosis with disequilibrium.

Auris Nasus Larynx. 2012; 39: 627-630.

- 6) 塩田曜子, 中澤温子, 宮寄 治, 恒松由記子, 大澤眞木子. ランゲルハンス細胞組織球症117例の臨床像と長期予後および画像所見の特徴について. 東京女子医科大学雑誌. 2013; 83(臨時増刊号): E178-E193.
- 7) 塩田曜子, 熊谷昌明. 【小児疾患の診断治療基準 改訂4版】第2部: 疾患 XIII. 血液・造血器疾患 258. ランゲルハンス細胞組織球症. 小児内科. 2012; 44(増刊号): 574-575.

2. 学会発表

- 1) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Sato T, Shiohara M, Yasui M, Koga Y, Kobayashi R, Ishii E, Fujimoto J, Horibe K, Bessho F, Tsunematsu Y, Imashuku S. Intensified and prolonged therapy improved the outcome in multi-system Langerhans cell histiocytosis. 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society. London UK, October 10 2012.
- 2) Shioda Y, Masuzawa A, Uno T, Kiyotani C, Miyazaki O, Masaki H, Nakazawa A, Horikawa R, Kubota M, Morota N, Mori T. A refractory case of juvenile xanthogranuloma with multiple intracranial nodular lesions treated with cladribine. 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society. London UK, October 10 2012.
- 3) Oh Y, Morimoto A, Itoh T, Masuzawa A, Kashii Y, Gunji Y, Momoi MY. A case of myelodysplastic syndrome after 2-chlorodeoxyadenosine therapy for recurrent Langerhans cell histiocytosis. 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society. London UK, October 10 2012.
- 4) 森本 哲. Intensified and prolonged therapy improved the outcome in multi-system Langerhans cell histiocytosis; results of JLSG-02 protocol study. 第54回日本小児血液・がん学会, 横浜, 2012年11月.
- 5) 塩田曜子. Long-term outcome after reactivation of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis. 第54回日

本小児血液・がん学会, 横浜, 2012年11月.

- 6) 翁 由紀子, 森本 哲, 伊東岳峰, 増澤亜紀, 柏井良文, 郡司勇治, 桃井眞里子. 中枢神経再発に対する2-CdA療法3年後にMDSを発症した、初期治療反応不良リスク臓器浸潤陽性LCHの1例. 第54回日本小児血液・がん学会, 横浜, 2012年11月.
- 7) 翁 由紀子, 森本 哲. ランゲルハンス細胞組織球症における血清オステオポンチンの解析. 第35回日本LCH研究会, 東京, 2013年3月
- 8) 塩田曜子, 宮寄 治, 中澤温子, 森 鉄也, 恒松由記子. 小児ランゲルハンス細胞組織球症における再燃反復例の長期予後. 第35回日本LCH研究会, 東京, 2013年3月
- 9) 村上一郎, 松下倫子, 桑本聡史, 林 一彦, 今村俊彦, 森本 哲, 今宿晋作, 岡 剛史, 吉野 正. ランゲルハンス細胞組織球症の新規発症モデルの提唱 - 腫瘍性性格を背景とする炎症と亜型との関係-. 第35回日本LCH研究会, 東京, 2013年3月
- 10) 伊藤理恵子, 工藤寿子. 消化器症状にて発症した治療抵抗性LCHにCBTを施行した一例. 第35回日本LCH研究会, 東京, 2013年3月
- 11) 今村俊彦. JLSG-96/02の長期フォローアップ. 第35回日本LCH研究会, 東京, 2013年3月
- 12) 森本 哲. 成人LCHに対するSpecial Cレジメンの結果. 第35回日本LCH研究会, 東京, 2013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

II. 參考資料

第7回 LCH全国患者会プログラム

日時：2013年3月17日（日）14:00～17:30（開場 13:30）

場所：エッサム本社ビル3階 グリーンホール

LCH患者会、NPO法人日本LCH研究会 共催

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の啓発と標準治療の確立」研究班 後援

- 14:00～14:05 患者会挨拶(天野美知子)、役員紹介
- 14:05～14:20 先生方御紹介(恒松由記子先生：子ども教育宝仙大学)
- 14:20～15:00 講演 1. 「成人多病変型 LCH」
自治医科大学小児科 森本哲先生
- 15:00～15:30 休憩
- 15:30～15:50 講演 2. 「小児がん病院あり方調査事業について」
国立成育医療研究センター 臨床研究センター 藤本純一郎先生
- 15:50～17:00 自己紹介および先生方や患者さん同士での意見交換
- 17:00～17:30 患者会の今後についてのご願い(天野美知子)
- 17:30 閉会

第35回 LCH研究会学術集会プログラム

日時：平成25年3月17日（日）9:00～12:00

場所：東京ステーションコンファレンス 602

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

日本LCH研究会、株式会社ヤクルト本社共催

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の啓発と標準治療の確立」研究班後援

I. 一般演題

座長：塩田 曜子（国立成育医療研究センター）

1. 頭頸部腫瘍として発症したランゲルハンス細胞組織球症の一例
東京医科歯科大学 小児科 手束真理 ほか
2. 2-CdA、AraC併用療法が著効した難治性LCHの一例
東京医科歯科大学 小児科 小林千佳 ほか
3. 消化器症状にて発症した治療抵抗性LCHにCBTを施行した一例
静岡県立こども病院 血液腫瘍科 伊藤理恵子 ほか

座長：工藤寿子（静岡県立こども病院）

4. 小児ランゲルハンス細胞組織球症における再燃反復例の長期予後
国立成育医療研究センター 腫瘍科 塩田曜子 ほか
5. ランゲルハンス細胞組織球症における血清オステオポンチンの解析
自治医科大学 小児科学 翁 由紀子 ほか
6. ランゲルハンス細胞組織球症の新規発症モデルの提唱—腫瘍性性格を背景とする炎症と亜型との関係—
鳥取大学医学部 村上一郎 ほか

II. 事務局報告

座長：恒松 由記子（宝仙こども教育大学）

1. JLSG-96/02の長期フォローアップ（京都府立医科大学 今村俊彦）
2. 成人LCHに対するSpecial Cレジメンの結果（自治医科大学 森本 哲）
3. 研究助成研究課題について（高砂西部病院 今宿晋作）

III. 特別講演

座長：今宿晋作（高砂西部病院）

「腫瘍に伴う骨破壊病変の形成機序とその病態」

徳島大学大学院生体情報内科学 安倍正博先生

第35回 LCH研究会学術集会抄録

一般演題 1

頭頸部腫瘍として発症したランゲルハンス細胞組織球症の一例

手束真理、富澤大輔、大川哲平、高木正稔、
長澤正之、水谷修紀
東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症は、骨病変を示すものが80%と最も多く、他、皮膚・肝臓・リンパ節・肺などに浸潤することが知られている。今回、頭蓋内に占拠病変として発症し、横紋筋肉腫との鑑別を要した症例を経験したので報告する。

【症例】症例は1歳男児。受診2ヶ月前から鼻汁があり、抗生剤で改善しない難治性の中耳炎を診断された。前医入院時に、右滲出性中耳炎、急性副鼻腔炎と診断されSBT/ABPCで治療開始されたが、その後も炎症反応は改善なかった。副鼻腔X線・CTで腫瘍性病変を認められたため精査加療目的に当院を紹介され当院に入院した。入院後、造影CT・MRIでは、右副鼻腔を中心に左の副鼻腔、頭蓋底まで至り、鼻腔・口蓋底を圧排し、骨破壊を認める7cm台の腫瘍を認めた。PET-CTでは集積を認め、横紋筋肉腫を疑い、生検を行った。腫瘍は右眼窩内にも浸潤し視神経を圧迫する可能性もあり、診断前に横紋筋肉腫の治療に基づきVAC療法を1クール行った。ランゲルハンス細胞組織球症と診断後、JLSG02のprotocolに基づき、Induction A therapyを施行したが、腫瘍は縮小するも70%以上の腫瘍の残存を確認し、Induction B2 therapyを施行した。腫瘍は初回の50%ほどに縮小したことを確認し、Maintenance Bを開始した。開始3か月後の評価では、10%ほどに腫瘍は縮小を認めており、現在も継続中である。

【考察】ランゲルハンス細胞組織球症は、多臓器に発生する可能性があり、常に鑑別を挙げる必要がある。また、このような症例での晩期合併症などについても注意して経過をみる必要がある。

一般演題 2

2-CdA、AraC併用療法が著効した難治性LCHの一例

小林千佳、大川哲平、手束真理、富澤大輔、
今井耕輔、高木正稔、梶原道子、長沢正之、
森尾友宏、水谷修紀
東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

【はじめに】近年、難治性LCHに対する2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA)、cytarabine (AraC) 併用療法の有用性が報告されている一方、その適応や安全性については未だ不明な点も多い。今回我々は既存治療に抵抗性でかつ、ステロイド依存状態となった難治性LCHに対して2-CdA、AraC併用療法が著効し、安全に治療を遂行できた一例を経験したので報告する。

【症例】7ヶ月女児。難治性湿疹で発症し、その後著明な胸腺腫大と肝脾腫、血球減少、DICを呈して皮膚生検 (CD1a, S100, Langerin, CD123, Kp-1陽性) にてLCH MS-R0(+)と診断した。JLSG-02 protocol Induction Aにて治療開始したが、発熱、呼吸障害が持続したため反応性不良と判断し10日後にJLSG-02 protocol Induction B2に変更した。発熱、呼吸障害に対して頻回のhydrocortisone投与を要したものの徐々に改善を認め、Induction B2終了時には臓器腫大についても一部改善 (NR) を認めた。しかしPrednisolone (PSL) 減量に伴って再び発熱や臓器腫大の増悪を認めたほか、その後のID-MTX治療においてもPSL投与依存性の発熱と炎症反応上昇を反復したため、既存治療では効果不十分と判断し、2-CdA、AraC併用療法を施行した。重篤な感染症を併発することなく経過し、1コース施行後には著明な胸腺縮小を認めた。2コース終了後に維持療法へ移行したが、PSLを漸減終了でき寛解を維持している。

【考察】難治性の乳児LCH例に対する2-CdA、AraC併用療法によってPSL依存状態を脱し、臓器腫大の改善を得ることが可能であった。2-CdAは一部にMDS発症の報告はあるものの、乳児など年少児に多い難治性LCHに対するAraCとの併用療法は、晩期障害の点からも予後を改善する可能性があると考えられる。今後どのような症例に対して2-CdA、AraC併用療法が有用であるのかについて症例の蓄積とさらなる検討が望まれる。

一般演題 3

消化器症状にて発症した治療抵抗性LCHにCBTを施行した一例

伊藤理恵子、工藤寿子
静岡県立こども病院 血液腫瘍科

初診時1歳6ヶ月の女児。嘔吐、下痢、経口摂取不良にて発症し近医受診。低アルブミン血症を認め蛋白漏出性胃腸症の疑いにて当院紹介となった。上部消化管内視鏡にて十二指腸球部から水平脚にかけて粘膜の著名な浮腫と敷石上の隆起を認めた。同部位からの粘膜生検にて好酸球性胃腸炎と診断しPSLを開始した。PSL開始後、消化器症状改善するも減量に伴い増悪を繰り返し、約4ヶ月後に漸減終了した。PSL終了1ヶ月後に消化器症状の悪化を認め入院。この時に尿崩症、腎機能障害を併発した。尿崩症精査のために頭部MRI施行したところ、下垂体後葉の高輝度消失と下垂体茎の肥厚、後頭蓋骨の非骨化を認めLCHが疑われた。骨生検と再度消化管粘膜生検を施行してLCHの診断が得られた。全身検索にて消化管、多発骨、骨髄、下垂体、胸腺、肝、腎盂への浸潤を認めた。ただちにPSLを開始し、JLSG induction Aに従い、化学療法を開始した。PSL開始後症状速やかに改善したが寛解導入療法後の画像評価ではSDであった。その後、PSL投与終了するたびに症状の再燃を認め、治療抵抗性と判断。2CdA+HD-AraCを施行した後に臍帯血移植を施行した。前処置はFlu+LPAM+TBI2Gy、GVHD予防はCyA+sMTX。移植後早期に血球貪食症候群を来したがPSL投与にて改善した。その後は大きな副作用なく経過。PSLはゆっくりと漸減終了。現在、消化器症状及び尿崩症等認めていない。

消化器浸潤を伴うLCHは比較的稀で治療抵抗性であることが多く、2nd line therapyや造血幹細胞移植を必要とすることが多い。難治例に対する2CdAの使用や幹細胞移植の適応に関して文献的考察を加え報告する。

一般演題 4

小児ランゲルハンス細胞組織球症における再燃反復例の長期予後

塩田曜子1)、宮寄治2)、中澤温子3)、森鉄也1)、恒松由記子4)
国立成育医療研究センター 腫瘍科1)、放射線診療部2)、病理診断部3)、こども教育宝仙大学4)

【はじめに】ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の生存率は臨床研究の成果により90%以上を達成しているが、多発病変例の約40%が再燃をきたす。再燃例では尿崩症、中枢神経変性病変などの重大な晩期合併症の増加が知られているが、再燃の予測因子および最適な治療法は明らかではなく、LCH診療における最大の問題である。再燃例の臨床像をより明らかにすることを目的に、再燃反復例の長期予後について検討を行った。

【対象・方法】1966年から2012年までに国立小児病院・当センターを受診し、詳細な臨床情報が得られたLCH 101例のうち、経過中に再燃が確認された44例を対象として臨床経過について検討した。全101例の観察期間中央値は7.4年(0.2~34.8年)であった。

【結果】再燃44例(43.6%)の病型は、多臓器型54例中35例(64.8%)、多発骨型16例中6例(37.5%)、単一骨型23例中2例(8.7%)、および肺単独1例であった。3回以上の再燃反復は44例中27例(61.4%)、5回以上の再燃は14例に認められた。再燃部位は主に骨、耳、皮膚であった。LCHの診断から初回再燃までの期間は1年以内が61.3%、2年以内が79.6%を占め、3~5年経過後は5例であった。さらに次の再燃までの期間は、最も遅い例では18年ぶりという症例を経験した。尿崩症18例、下垂体前葉ホルモン異常9例、中枢神経変性病変は5例に合併した。

【考案】活動性病変消失後のLCH再燃例においては、一般に治療反応性が良く生命予後には関与しないことから安易な治療強化は推奨されない。しかし晩期合併症の問題から、再燃率低下を目指した治療法の開発が望まれる。小児期発症例の一部では成人となっても骨病変を反復している例が経験され、長期フォローの重要性が示された。再燃のリスク因子解析を含めた前方視的な臨床研究の成果が期待される。

一般演題 5

ランゲルハンス細胞組織球症における血清オステオポンチンの解析

翁 由紀子、森本 哲
自治医科大学 小児科学

【背景】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は、腫瘍性疾患であるが、炎症性疾患としての性質ももつ。我々は、LCH患者血清において、炎症性サイトカイン/ケモカインが有意に上昇していることを明らかにした。Allenらは、破骨細胞による骨破壊に関与するオステオポンチン(OPN)がLCH細胞に多量に発現していることを報告した。一方、関節リウマチでは血清中OPN濃度が病勢を反映することが報告され、抗OPN抗体の臨床試験が行われている。今回、我々は、LCHにおいて、血清OPN濃度が病勢を反映するかどうかを検証した。【方法】インフォームドコンセントが得られた、多臓器型LCH 28例 (平均年齢 3.5歳 : 0.4歳~11.3歳)、単一臓器型LCH 20例 (平均年齢 6.7歳 : 0.9歳~19.0歳)、対照 (病勢の安定した非炎症性疾患の患者) 26例 (平均年齢 5.5歳 : 0.3歳~17.0歳) を対象とした。LCH患者は診断時の検体を用いた。血清OPN濃度をELISA Systemで測定した。病型別に比較し、Student t testで検定した。【結果】血清OPN濃度は、多臓器型LCHで 190.8 ± 260.5 ng/ml、単一臓器型LCHで 73.4 ± 44.4 ng/ml、対照で 59.7 ± 44.9 ng/mlであった。各群で年齢を合わせた検定では、多臓器型vs対照 : $p=0.01$ 、単一臓器型vs対照 : p 値 $=0.31$ 、多臓器型vs単一臓器型 : $p=0.03$ であった。【考察】血清OPN濃度は、多臓器型では、対照・単一臓器型と比較して有意に高値であり、LCHの病勢を反映していることが明らかとなった。OPNには破骨細胞活性化作用のほか、炎症性サイトカイン/ケモカインとしての機能も報告されており、LCHにおける組織破壊にOPNが関与している可能性がある。今後、OPNとLCHの関係がより明らかになれば、抗OPN抗体が多臓器型LCHの治療選択肢となるかもしれない。

一般演題 6

ランゲルハンス細胞組織球症の新規発症モデルの提唱—腫瘍性性格を背景とする炎症と亜型との関係—

村上一郎1)、松下倫子1)、桑本聡史1)、林一彦1)、今村俊彦2)、森本 哲3)、今宿晋作4)、岡 剛史5)、吉野 正5)
鳥取大学医学部1)、京都府立医科大学2)、自治医科大学3)、高砂西部病院4)、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科5)

LCHは腫瘍であるが、炎症関連因子と亜型に相関がある事を報告してきた。例えば、SHP-1は、Toll-like receptor (TLR) signaling pathwayに於いて、インターフェロン産生を増強するが、発現がmultisystem LCHで高い事を示した。また、インターロイキン17 (IL-17A)はウイルス感染に対する防御に関わるが、IL-17A レセプターの発現がmultisystem LCHで高い事も報告した。さらに、GSE16395やGSE35340等のmRNAデータの再解析をし、LCH細胞に於いて、TLR signaling pathwayに関わる遺伝子の発現が高い事も見出した。我々は、炎症のトリガーとして、成人皮膚常在ウイルスとみなされつつあるメルケル細胞ポリオーマウイルス (以下MCPyV) が関与するか否かについてPCR法を用いて検討した。有意にLCH病変組織内に低ウイルス量で高頻度 (12/13) のMCPyV-DNAの増幅が見られる事を見出した。この中には、大腿骨病変部にMCPyV-DNA増幅が証明され、さらに1年後の再発部位 (肋骨) にもMCPyV-DNA増幅が証明された例が含まれている。また、ハイリスク臓器浸潤を有する亜型で、血液単核細胞中にもMCPyV-DNA増幅が有意に認められた。MCPyVは2才未満の血清抗体価陽性率は0%であるが年齢と共に上昇し、不顕性感染の状態で多くの成人に感染している。BRAF変異等の異常を有する前駆LCH細胞はMCPyVに過剰な反応を示し、LCHを発症している可能性があると考えられる。MCPyV感染が初感染か否か、血中MCPyVの有無、LCH組織内T細胞がTh1優位か否か等も、亜型規定に関与する可能性がある。この新規モデルは、MCPyVやTLR signaling pathwayに関与する因子が治療ターゲットになり得る可能性を示唆する。

特別講演

腫瘍に伴う骨破壊病変の形成機序とその病態

徳島大学大学院生体情報内科学 安倍正博

骨は正常造血幹細胞や白血病幹細胞のニッチを形成し、腫瘍細胞の維持生育に骨微小環境が深く関与する。多発性骨髄腫は、骨に親和性を持ち進行性の骨破壊病変を形成し、骨病変部微小環境に依存性した治療抵抗性を獲得する。我々はこの特異な骨髄腫細胞の生育環境を理解し新たな治療戦略を構築するため、腫瘍増殖と骨代謝の制御機構との関わりを含めた統合的なアプローチを進めてきた。これまでに我々は、骨髄腫細胞由来MIP-1 α/β がRANKL依存性に破骨細胞形成を促進し(Abe, et al. Blood 2002)、骨破壊と腫瘍増殖をもたらす(Abe, et al. Blood 2004, Leukemia 2006)、さらに骨髄腫細胞由来Wnt阻害因子や骨吸収部で骨から動員されるTGF- β は骨芽細胞分化を強力に抑制し骨喪失を来すことを報告した(Oshima, et al. Blood 2005)。次いで、TGF- β 阻害薬は骨髄腫骨病変部の骨芽細胞分化抑制を解除し骨形成を誘導し、このようにして誘導された成熟骨芽細胞は、その前駆細胞である骨髄間質細胞とは逆に骨髄腫細胞にアポトーシスを惹起することを見出した(Takeuchi, et al. PLoS One 2010)。また、骨髄微小環境との共存により骨髄腫細胞で大きく発現が亢進する因子としてセリンスレオニンキナーゼPim-2を同定し、Pim阻害薬により骨髄腫細胞に著明な細胞死が誘導されることを報告した(Asano, et al. Leukemia 2011)。さらに、骨髄腫骨病変部では骨髄間質細胞側にもPim-2が発現誘導され、骨芽細胞分化抑制の枢軸的な下流シグナル媒介因子であることを発見した。現在、骨形成誘導作用を併せ持つ画期的な抗腫瘍薬としてPim阻害薬に着目し検討をすすめている。また、多発性骨髄腫や骨転移癌は、解糖系の亢進により自らが乳酸を産生するとともに骨髄内で進展し強力な酸産生細胞である破骨細胞を誘導・活性化し、骨病変部に高度な酸性微小環境を形成している。酸環境内では骨髄腫細胞やそのside population (SP) 分画の生存シグナルやエネルギー代謝経路が活性化され、薬剤耐性が惹起されることが明らかとなり、骨病変と腫瘍細胞のメタボリズムの亢進に着目した薬剤耐性の克服法を目指し検討を行っている。



Intensified and prolonged therapy improved the outcome in multi-system LCH; results of JLSG-02 protocol study

www.jlsg.jp

Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Sato T, Shiohara M, Yasui M, Koga Y, Kobayashi R, Ishii E, Fujimoto J, Horibe K, Bessho F, Tsunematsu Y and Imashuku S; Japan LCH Study Group

JAPAN LCH STUDY GROUP
日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ

Background

Therapeutic outcome of multi-system childhood LCH has recently been improved with an introduction of prospective multi-institutional therapeutic trials.

In our previous JLSG-96 protocol study conducted from 1996 to 2001, we attained a significantly low mortality rate (5.1%) in Japan.

However, the low event free survival rate (about 30%) and high reactivation rate (about 50%) remained unsatisfactory.

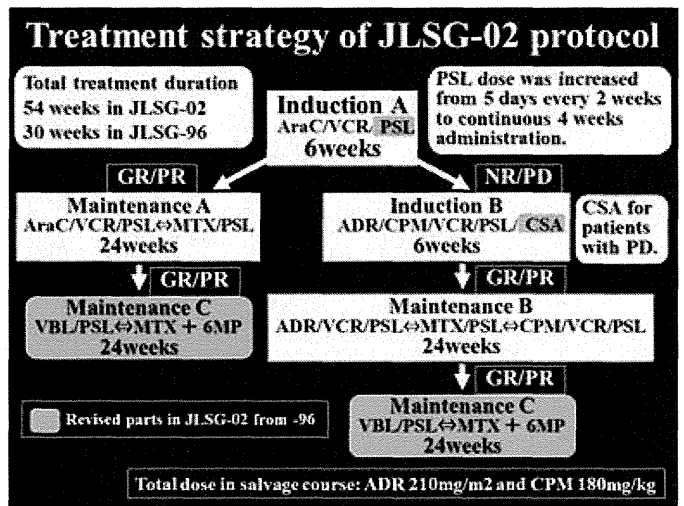
To further improve the quality of life in multi-system LCH patients, we started a modified treatment protocol (JLSG-02) in 2002.

Patients characteristics

All patients had newly diagnosed multi-system LCH, which were confirmed histo-pathologically by positivity for at least S-100 or CD1a.

	JLSG-02 (n=147)	JLSG-96 (n=59)
Male/Female	75/72	31/28
Age at Tx.	median 1y6m (range) (0m - 17y1m)	1y0m (1m - 15y11m)
Follow up time	median 5y3m (range) (0m - 10y0m)	8y11m (5m - 13y0m)
Risk organ involvement	positive 61/147 (41%)	34/59 (58%)

* Risk organ involvement defined by HS LCH committee in 2009.



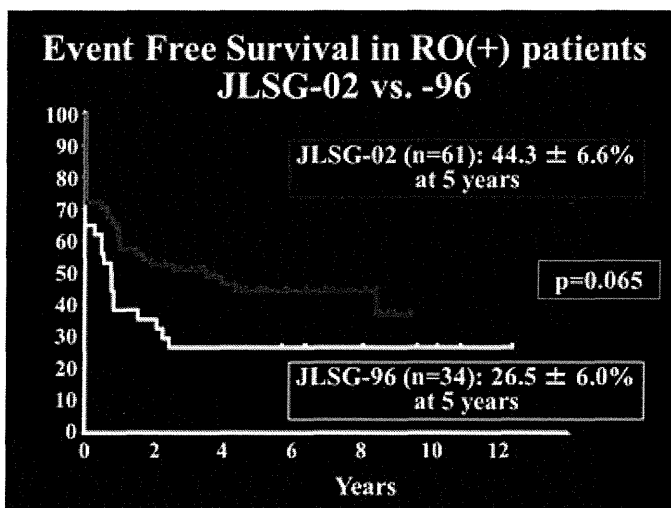
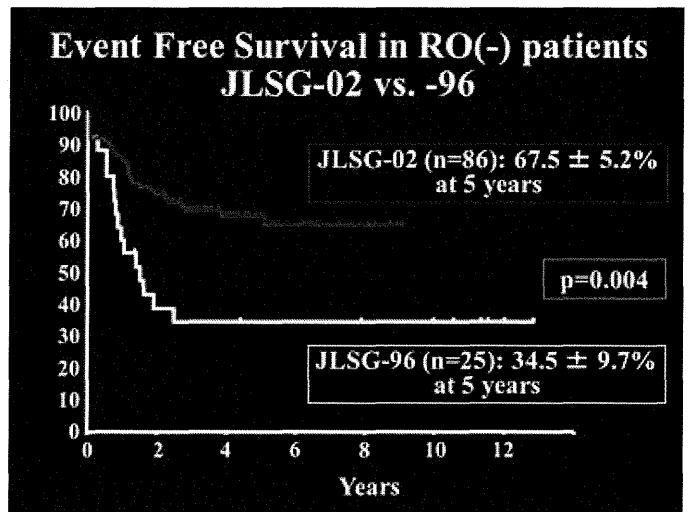
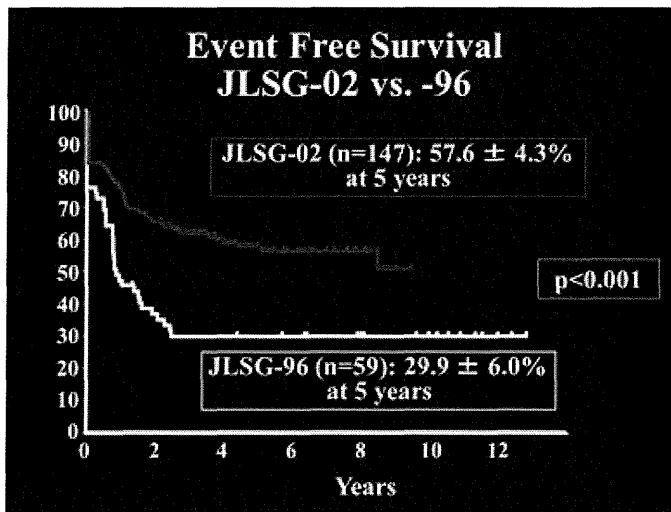
Response criteria at the 6-week

	Definition	Comparable HS criteria
Responder	Good Response (GR)	Disappearance of signs or symptoms of disease except for radiologic findings of bone lesions. NAD
	Partial Response (PR)	Regression >50% of signs or symptoms of disease without organ dysfunction and new lesions. AD better
Poor Responder	Non-Response (NR)	Regression <50% of signs or symptoms of disease with or without organ dysfunction and the absence of new lesions. AD intermediate
	Progressive Disease (PD)	Progression in the signs or symptoms of disease and/or the appearance of new lesions. AD worse

Response and outcome JLSG-02 vs. -96

	At the 6-week response	p	At the end of Tx.		p	At the last follow-up		p
			NAD	failure		NAD	React.	
-02 (147)	GR/PR	123/147 (84%)	111/123 (90%)	12/123 (10%)	0.236	85/111 (77%)	26/111 (23%)	0.001
	NR/PD	24/147 (16%)						
-96 (59)	GR/PR	45/59 (76%)	38/45 (84%)	7/45 (16%)	0.285	18/38 (47%)	20/38 (53%)	0.001
	NR/PD	14/59 (24%)						

*Failure, not attained NAD at the end of the treatment.



Outcome of patients with NR/PD to Induction A at the 6-week in JLSG-02

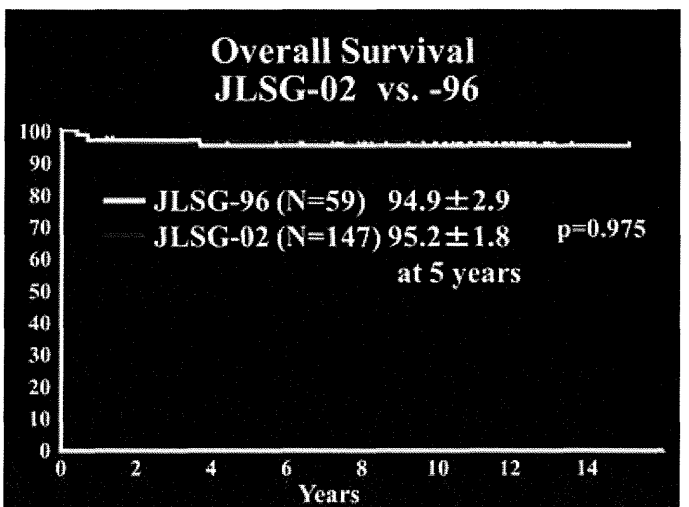
	Response to Induction B	Survival	
		Alive	Died
RO (-) n=7	GR/PR 5/7 (71%)	5/5 (100%)	0
	Others 2/7 (29%)	2/2 (100%)	0
	Total	7/7 (100%)	0%
RO (+) n=17	GR/PR 9/17 (53%)	8/9 (89%)	1/9 (11%)
	Others 8/17 (47%)	3/8 (38%)	5/8 (62%)
	Total	11/17 (65%)	6/17 (35%)

*Others, including NR/PD and not applied Induction B

Profiles of 7 fatal cases in JLSG-02

UPN	Age at Tx.	Risk organ involvement	Response to Induction		Survival duration	Cause of death
			A	B		
58	2m	L, S	PR	-	13m	AD
226	4m	L, S, H	NR	NR	8m	TRM
291	7m	L, S, H	NR	NR	7m	TRM
221	13m	L, S	NR	NR	11m	AD
29	5m	L, S, Lu	PD	PR	9m	TRM
72	4m	L, S, H	PD	-	2m	AD
149	1m	L, S	PD	-	0m	AD

L, liver; S, spleen; Lu, lung; H, hematopoietic system
 PR, partial response; NR, non-response; PD: progressive disease
 AD, active disease; TRM, transplantation-related mortality



Toxicity

- Non-hematological toxicity more than Grade III of WHO score was not reported.
- Grade III-IV hematological toxicity was reported only in patients with initial involvement of the hematopoietic system.
- Three patients had to be withdrawn from the trial because of AraC fever.
- Two poor responders who had treated with Induction B and subsequently received 2CdA because of intracranial reactivation developed secondary MDS.

Incidence of Diabetes insipidus

	JLSG-02	JLSG-96	p
At the initiation of Tx.	22/147 (15%)	3/59 (5%)	
After starting Tx.	11/125 (9%)	8/56 (14%)	0.27

DI has been improved in 3 patients in JLSG-02 and 1 patient in JLSG-96.

Conclusions

Current study with modified JLSG-02 protocol has shown an improved EFS, better than previous JLSG-96 study. It was more prominent in RO (-) patients.

However, more than 20 % of patients still had reactivation, and 35 % of RO (+) patients with ND/PD at the 6-week died of disease.

Novel managements are required for further reducing reactivations and rescuing poor responders among RO (+) patients.

Next strategy for multi-system LCH

1. Intensification of the early maintenance phase by increase the number of VCR doses to reduce reactivations.
2. Early introduction of reduced intensity stem cell transplantation for poor responders with RO (+) to reduce mortality.

Thank you for your attention.



28th Annual Meeting of the Histiocyte Society in London 2012

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

第20回 最新学術情報(2012.09)

1) 「成人LCH患者における骨密度の減少」

Reduced bone mineral density in adult patients with Langerhans cell histiocytosis.

Makras P, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):819-22.

この後方視的研究では、成人LCH患者の骨密度と骨代謝を評価した。25例の成人患者と25人の対照対照において、骨密度と骨代謝指標を評価した。患者の20%は、骨密度値が、年齢により予測される範囲 (Z -スコア ≤ -2.0) 以下であり、特に、閉経後の女性と50歳以上の男性の患者すべてで、骨粗鬆症または骨減少症のどちらかを認めた。活動性病変のある患者では、活動性病変のない患者や対照に比べて、 Z -スコアは有意に低かった。化学療法を受けた14例の患者すべてで、骨代謝は低下していた。骨粗鬆症に起因する骨折は、経過観察中の305.15人年の間にはなかった。

2) 「成人のLCHにおける血清オステオプロテジェリンとRANKL、Dkk-1値」

Serum osteoprotegerin, RANKL, and Dkk-1 levels in adults with Langerhans cell histiocytosis.

Makras P, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):E618-21.

【背景】LCHは、サイトカインの調節不全に続発する免疫学的機能不全が強く示唆される原因不明のまれな疾患である。【目的】成人LCH患者において、血清中のnuclear factor κ B ligand (RANKL)とosteoprotegerin (OPG)、Dickkopf-1 (Dkk-1) 値を、様々な病期で評価する。【デザイン】12.2 \pm 2.1年間、追跡調査された成人LCHコホートにおける横断的研究。

【設定】外来患者。【対象】LCHと確定診断された25例の成人患者、および、50人の対照対照。【介入】すべての被験者に、早朝・空腹時に静脈採血をおこなった。【主要転帰指標】RANKL、OPGおよびDkk-1値を、患者と対照間だけでなく、疾患パラメータとの関連も比較した。【結果】LCH患者は対照に比較して、血清OPG値は有意に高く (3.0 \pm 0.2 vs. 1.7 \pm 0.1

pmol/L、 $P < 0.001$)、RANKL/OPG比は有意に低かった (0.201 \pm 0.041 vs. 0.471 \pm 0.072、 $P=0.02$)。OPG高値 (補正オッズ比、3.431、95%信頼区間、1.329~8.924)とRANKL低値 (補正オッズ比0.144、95%信頼区間、0.034~0.605)は、他のすべてのパラメータを調整しても、ロジスティック回帰分析によって、独立してLCHと関連がみられた。Dkk-1は、患者と対照の間で差がなかった。【結論】成人LCH患者では、血清OPG値は高く、RANKL値は低い。他の骨疾患と異なり、血清Dkk-1値は、LCH患者と対照では差がない。

3) 「FDG-PET/CTによるびまん性代謝活性の測定：肺実質におけるLCHの活動性の新しい評価方法」

Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma.

Szturz P, et al. *Nucl Med Biol*. 2012 Apr;39(3):429-36.

【はじめに】肺LCHは、疾患の活動期に小結節の形成し、その後の非活動期には嚢胞性病変へ変化する、まれな間質性肺疾患である。肺LCHの活動性を評価するために、FDG-PET/CTでびまん性代謝活性を測定し、肺と肝臓の活性比を指標とする新しい方法を開発した。【対象と方法】後方視的に、7例の肺LCHの患者の4回のFDG-PETおよび23回のFDG-PET/CT、FDG-PET/CT陰性の既知で任意の肺または肝疾患からランダムに抽出した100例の検体を分析した。右肺の球状容積 (直径6~8cm)での最大の標準化取り込み値 (SUVmax PULMO)および基準とする肝実質の球状体積 (直径9~10cm)での最大の標準化取り込み値

(SUVmaxHEPAR)を測定し、SUVmaxPULMO/HEPAR指数を算出した。指数値を、各患者の疾患経過と比較した。【結果】肺LCH患者7例すべてにおいて、指数値と疾患経過の間に密接な関連がみられ、指数値の上昇は疾患が活動性であることを示し、治療投与後に指数値は低下した。100例の健常対照群においては、指数値は、0.3未満が80%、0.4未満が96% (幅: 0.14-0.43; 0.24 \pm 0.07 (100)]であった。

【結論】SUVmaxPULMO/HEPAR値の測定とその経

時的観察は、肺LCH患者の早期診断と治療反応性の追跡評価を可能にする、簡便で非侵襲的な検査方法である。

4) 「LCHにおける視床下部-下垂体腫瘍の長期予後」

Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis.

Fahrner B, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Apr;58(4):606-10.

【背景】視床下部-下垂体浸潤は、しばしば尿崩症と下垂体前葉ホルモン欠乏症を引き起こすLCHの最も一般的な中枢神経病変である。MRIでは、正常な下垂体後葉信号の欠損と下垂体茎の肥厚がみられるのと同時に、一部の患者では精神神経障害を引き起こす神経変性症の信号変化がみられる。視床下部-下垂体腫瘍と神経変性症に対する治療の長期経過はよくわかっていない。【方法】この後方視的調査では、視床下部-下垂体浸潤があり、かつ、視床下部-下垂体浸潤の診断時およびその後少なくとも3回以上のMRI検査が行われ、臨床データのあるLCH患者を対象とした。中央診断および分析のため、臨床およびMRIの経時的データを収集した。【結果】LCH研究センターに登録された中に視床下部-下垂体腫瘍のある患者が22例あった。さまざまな時期に、多くの異なる治療法が行われ、ほとんどの患者は複数の治療を受けていた。大部分の患者で腫瘍の退縮がみられたが、最終観察時点で全ての患者に下垂体前葉ホルモン欠乏症または放射線学的な神経変性症がみられた。下垂体前葉ホルモン欠乏症や神経変性症が改善した例は1例もなかった。17例は放射線学的な神経変性症が悪化し、うち5例は明らかな臨床的な精神神経障害に至った。【結論】視床下部-下垂体腫瘍のある患者は、不可逆的な神経内分泌系の障害に至る率が高いと思われる。視床下部-下垂体浸潤のあるLCH患者には、綿密なMRI検査による経過観察および神経心理学的テストを含む計画的な検査が必要である。

5) 「LCH患者における局所ナイトロジェンマスタード療法」

Topical nitrogen mustard therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis.

Lindahl LM, et al. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):642-5.

【背景】LCHは、多臓器におけるLCH細胞の異

常増殖と浸潤を特徴とする。皮膚には、単一臓器型あるいは多臓器型の一部として、しばしば浸潤がみられる。【目的】ナイトロジェン・マスタード療法の臨床反応と副作用を、小児と成人の単一臓器型または多臓器型LCHにおいて総括する。【患者と方法】この後方視的研究では、1975年から2010年にナイトロジェン・マスタード療法を受けた、小児10例と成人4例を対象とした。皮膚病変の浸潤範囲は中央値が46% (範囲5~100%)であった。【結果】全体で、13例が完全または部分的寛解を得た。8例は中央値12.3か月 (範囲36日~1.9年) で完全寛解に至ったが、これらのうち6例は最終的に再燃した。皮膚に局限した単一臓器型の1例では、ナイトロジェン・マスタード療法開始後に皮膚病変が進行した。その後、皮膚病変は完全に消退したが、多臓器型へ進展した。他の4例の患者は同様にナイトロジェン・マスタード療法で皮膚病変の改善を得たが、多臓器型へ進展した。患者は、ナイトロジェン・マスタード療法以外の先行治療と補助的治療を受けた。しかし、5例の患者では、皮膚病変の改善にもかかわらず多臓器型へと進展した、このことは、皮膚病変の治療効果はナイトロジェンマスタードの局所療法によることを示唆している。6例の患者は、ナイトロジェン・マスタードによる接触性皮膚炎を発症した。【結論】ナイトロジェン・マスタードの局所療法は、再発は多いが、小児および成人の皮膚LCHに対し効果的かつ安全な治療と言える。

6) 「中枢神経に再発した若年性黄色肉芽腫に対する2-CdA治療に続発した、重症・難治性骨髄不全」

Severe persistent bone marrow failure following therapy with 2-chlorodeoxyadenosine for relapsing juvenile xanthogranuloma of the brain. Yamada K, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Feb;58(2):300-2.

2-CdAは、難治性のLCHや若年性黄色肉芽腫 (JXG) の小児患者に対するサルベージ療法として、有効性が報告されている。主な用量制限毒性である一時的な骨髄抑制があるものの、多くの場合、2-CdAは問題なく使用できるが、長期にわたる骨髄抑制や免疫抑制作用も報告されている。2-CdA療法を行った、難治性多発性の中枢神経系JXGの思春期例を報告する。病変は著しく縮小したが、2-CdA療法5コース後に、重度の輸血依存性の骨髄不全を発症した。

患者は、強度を減弱した前処置で、HLA一致の妹から骨髄移植を受け成功した。

7) 「肺LCH：小児と成人のCT検査の比較研究」

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comparative study of computed tomography in children and adults.

Seely JM, et al. J Thorac Imaging. 2012 Jan;27(1):65-70.

【目的】LCHは、大型の単核細胞が、単一あるいは多臓器に浸潤する、稀な特発性疾患である。LCHは全年代で発症する可能性がある。肺LCHは、小児よりも成人において頻度が高く、詳しく報告されている。肺LCHのCT所見には、結節状陰影、壁が菲薄な嚢胞（しばしば奇異な形状）、顕著な実質の線維化がある。本研究の目的は、肺LCHの胸部CT所見を成人と小児患者で比較することである。【対象と方法】後方視的に一連の小児7例と成人12例の胸部CT所見を分析した。2人の医師が別々に全例のCT所見を評価し、その後、それらの評価を比較した。統計解析は、フィッシャーの正確確率検定を用いた。【結果】平均年齢は、小児群で8歳（3か月～16歳）、成人群で39歳（21歳～59歳）であった。肺外病変を、小児3例（43%）、成人1例（8.3%）に認めた。成人の全例が喫煙者で、小児の1例（16歳）に喫煙歴があった。CT所見は、小児群と成人群ともに、嚢胞、線維化、結節病変が特徴的で、大きさや形状は似ていた。しかし、分布は異なっていた。成人群では、肋骨横隔膜窩の胸膜下の実質に病変はみられなかったが、小児群ではそこにも病変がみられた。【結論】肺LCHのCT所見は、肋骨横隔膜窩の胸膜下の実質に成人群では病変がみられないが小児群ではみられることを除き、成人群と小児群で同様であった。

8) 「小児の肉芽腫疾患：LCHにおけるB-RAF遺伝子の変異」

B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease.

Satoh T, et al. PLoS One. 2012;7(4):e33891.

【背景】LCHは、CD1a陽性の樹状細胞すなわちLCH細胞の存在を特徴とする炎症性肉芽腫である。最近、Badalian-Veryらは、LCH肉芽腫のパラフィン包埋生検組織の57%に、よく知られているB-RAF V600E変異の存在を報告した。彼らの結果を検証するとともに、LCH患者で検出された2つの新たなB-RAF変異を報告する。

【方法と結果】次世代パイロシークエンシングによって、16例中11例の肉芽腫検体からB-RAF変異が検出された。9例では、同定された変異はB-RAF V600Eであった。2例では、新規の変異であった。B-RAF 600DLAT挿入変異は、B-RAF V600E変異と構造および機能が類似していた。B-RAF 600DLAT挿入変異はB-RAFキナーゼを不活化する構造を不安定にし、293 T細胞にB-RAF 600DLAT挿入変異を導入すると、その作用により、ERK活性体が増加した。B-RAF 600DLAT挿入変異とB-RAF V600E変異は、肉芽腫のCD1a陽性細胞分画から抽出したDNAおよびmRNAに優位に検出された。変異細胞の検出下限閾値を1-2%とする配列解析では、58例のLCH患者の全血および単球において、それらの変異は検出されなかった。今までに報告のないBRAF T599Aの生殖細胞系列変異が1例の患者で同定され、その変異アレルの相対量は、LCHの肉芽腫、末梢血単球およびリンパ球において約50%であった。しかし、BRAF T599A変異は、B-RAFキナーゼを不活化する構造を不安定にしなかったし、ERKのリン酸化亢進やC-RAFのトランス活性化誘導も認めなかった。【結論】一部のLCH患者の肉芽腫病変にB-RAF V600E変異が存在することを確認し、新たな2つのB-RAF変異を同定した。B-RAF V600Eおよび600DLAT変異は、体細胞変異であり、CD1a陽性LCH細胞に優位に認めるが、血液細胞には存在しない。生殖細胞系列のB-RAF T599A変異の機能的影響を評価するため、さらなる研究が必要である。

9) 「中枢神経系LCHに対するビンブラスチンの効果：全国の後方視的研究」

Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nationwide retrospective study.

Ng Wing Tin S, et al. Orphanet J Rare Dis. 2011 Dec 12;6(1):83.

【背景】ビンブラスチン（VBL）は多臓器型LCHの標準治療であるが、中枢神経腫瘍性病変LCHに対するその有効性についてはあまりわかっていない。【方法】後方視的にカルテ検索を行った。フランスLCH研究グループの登録の中で20例の患者が選択基準（中枢神経腫瘍性病変があり、VBLで治療され、放射線学的に治療反応の評価が可能）を満たした。【結果】LCH診断時の年齢中央値は11.5歳（範囲：1～50歳）であった。VBL 6 mg/m²の静注が、6週間の寛解導入治療と、続く維持療法で行われた。総治療期間の中央値は12か月（範囲：3～30か月）