

であった。11例では、ステロイドが併用されていた。15例に客観的に反応が得られ、5例(25%)が完全寛解、10例(50%)が部分寛解、4例(20%)が不変、1例(5%)が病変進行であった。興味深いことに、ステロイドを併用せずVBL投与を受けた6例中4例で、客観的に反応が得られた。観察期間の中央値6.8年での5年無イベント生存率、全生存率は、それぞれ61%、84%であった。VBLは問題なく使用可能で、有害事象による治療脱落はなかった。【結論】VBLは、ステロイド併用の有無にかかわらず、LCHの中枢神経腫瘍性病変、特に手術不可能な部位や多発性の病変に対する治療オプションとして有用な可能性がある。LCHの中枢神経腫瘍性病変に対する、VBLの効果を検証する前向き臨床試験が望まれる。

10)「日本のJLSG-96とJLSG-02の研究に登録された、LCHに合併した中枢性尿崩症43例の解析」

Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. Shioda Y, et al. *Int J Hematol.* 2011 Dec;94(6):545-51.

最近の全身化学療法プロトコールによってLCHに伴う中枢性尿崩症(CDI)の頻度が低下するかどうかを検討するため、JLSG-96/-02プロトコールで治療された348例の多病変型小児LCH患者のコホート中のCDIを合併した43例を分析した。CDIの全体的な発生率は12.4%であったが、24例ではLCHの診断時点で既にCDIは存在していた。したがって、全身化学療法中または治療後のCDIの発症頻度は、観察期間の中央値5年(0.2~14.7年)でわずか19例(5.9%)、Kaplan-Meier分析による累積発生率は5年時点で7.4%であった。2例において、CDIの完全な消失がみられた。下垂体前葉ホルモン欠乏を13例に認め、CDIに関連する神経変性疾患が6例にみられた。JLSG-96/-02プロトコールは、CDIの発生を低下させる効果があると思われる。しかし、診断時に既に存在するCDIを改善させ、CDIに関連する神経学的合併症を防ぐための新規治療法が必要である。

第21回 最新学術情報(2013.02)

1)「細胞傷害活性を有する新規ヒト抗CD1aモノクローナル抗体のファージディスプレイの

作成」

Phage display generation of a novel human anti-CD1a monoclonal antibody with potent cytolytic activity.

Bechan GI, et al. *Br J Haematol.* 2012 Nov;159(3):299-310.

CD1aは、ランゲルハンス細胞と胸腺皮質細胞の細胞表面に発現しており、LCHや胸腺皮質型のT細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)、他のCD1a陽性腫瘍に対する免疫療法の標的となる可能性がある。モノクローナル抗体CR2113は、半合成ファージディスプレイライブラリーから単離された6つの完全ヒト型モノクローナル抗体のパネルから、CD1抗原変異体を発現する細胞に対する特異性と親和性に基づいて選択された。CR2113は、T-ALL細胞株および患者検体のCD1aを認識した。共焦点顕微鏡によって、CR2113-CD1a複合体は37°Cで細胞内に取り込まれることが判明した。さらに、CR2113は軽度の補体依存性細胞傷害(CDC)を誘発する一方、CD1a発現する細胞株やT-ALL細胞株、T-ALLの患者検体に対し強力な抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を示した。in vivoでの実験は、CR2113は抗体単独で、CD1a発現腫瘍に対し、軽度であるが特異的な抗腫瘍活性を示した。CR2113は、著しいADCC活性を有する高親和性ヒト型抗CD1aモノクローナル抗体である。これらの特性によって、CR2113は、LCHの臨床画像診断や標的治療だけでなく、他の臨床応用の可能性を持っている。

2)「肺LCHに伴う肺高血圧症：臨床的特徴と肺動脈性肺高血圧症治療の影響」

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies.

Le Pavec J, et al. *Chest.* 2012 Nov;142(5):1150-1157.

【背景】前毛細血管性肺高血圧症(PH)は、肺LCHの死亡率を増加させる合併症である。しかし、PHを合併した肺LCHの患者における肺動脈性肺高血圧症治療の効果や転帰は不明である。【方法】右心カテーテル法により確定されたPHのある連続した肺LCH患者を本研究の対象とした。初診時、経過観察時の特性および生存率を分析した。【結果】29例の患者を解析した。PHを伴う肺LCH患者の初診時の特性は以下の様であった。83%がWHOの機能分類のIII~IV、平均6分間歩行距離は355±95m、平

均肺動脈圧は 45 ± 14 mmHg、心係数は 3.2 ± 0.9 L/分/m²、肺血管抵抗は 555 ± 253 dyne/秒/cm⁵であった。PHに対する治療を受けた12例では、平均肺動脈圧と肺血管抵抗は、初診時と比べ経過観察時で改善した (56 ± 14 vs. 45 ± 12 mmHg, $p=0.03$, 701 ± 239 vs. 469 ± 210 dyne/秒/cm⁵, $p=0.01$)。治療群に酸素化の有意な悪化は観察されなかった。29例の1年、3年、5年の推定値生存率は、それぞれ96%、92%、73%であった。肺動脈性肺高血圧症に対する治療が生存率改善に関連した以外では、WHOの機能分類が死亡に関連する唯一の因子であった。

【結論】この患者群では、肺動脈性肺高血圧症に対する治療は、酸素化の悪化や肺水腫を生じることなく血行動態を改善した。WHOの機能分類は、唯一の予後因子であった。PHを伴う肺LCH患者に対する、前方視的臨床試験が行われるべきである。

3) 「肺LCHにおける経時的なCTと肺機能検査」

Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis.

Tazi A, et al. Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):905-12.

肺LCHにおける経時的な肺機能の変化についてはほとんど知られていない。肺LCH患者を診ていくときに、経時的な肺CT検査が有用かどうかは評価されていない。この長期の後方視的研究では、肺CTと肺機能検査によって経時的な評価がされた49例を対象とした。肺機能の変化は、改善または悪化に分類した。CTでの病変の程度は肺機能と相関していた。肺機能は、約60%の症例で悪化した。最も高頻度に悪化したパラメータは、1秒量 (FEV 1.0) と一酸化炭素拡散能 (D(L,Co)) であった。診断2年以内に、FEV 1.0が急激に低下した症例があった。主な肺機能障害のパターンは閉塞性障害であった。多変量解析では、診断時にFEV 1.0が予測値の何%であるかが、閉塞性障害の発生率に関連する唯一の因子であった。肺CTでの嚢胞性病変の増加は、肺機能障害と関連していたが、FEV 1.0やD(L,Co)の低下とは関連していなかった。経時的な肺機能検査は、高頻度に気道閉塞性障害を発症する肺LCH患者を診ていくうえで、不可欠である。診断時に肺CT検査は有益であるが、経時的なCT検査はあまり有用ではないと思われる。早期に進行する症例の特徴を明らかにするために、前方視的研究が必要である。

4) 「Erdheim-Chester病ではBRAF V600E変異が高率に認められるが、他の非LCH組織球症ではみられない」

High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses.

Haroche J, et al. Blood. 2012 Sep 27;120(13):2700-3.

組織球症は、様々な予後を示す発症機序が不明な稀な疾患である。BRAF変異はLCHで認められている。我々はいくつかの種類組織球症においてBRAF変異の頻度を解析した。組織球症127例の組織像を検討した。BRAF V600E変異の検出は、パラフィン包埋試料から抽出したDNAのパイロシーケンシングにより行った。Erdheim-Chester病 (ECD)、LCH、Rosai-Dorfman病、若年性黄色肉芽腫、組織球性肉腫、播種性黄色腫、指状嵌入樹状細胞肉腫、および類壊死性黄色肉芽腫と診断されたのは、それぞれ23、12、3、2、1、46、39例であった。93例でBRAF変異が解析された。BRAF V600E変異は、ECDの24例中13例 (54%)、LCHの29例中11例 (38%) に認めたが、他の組織球症には検出されなかった。ECDの4例が原病死した。LCHとECDにおいてBRAF V600E変異を高頻度に検出することは、これらの疾患の起源が共通していること示唆する。BRAF V600E変異を持つ悪性の組織球症の症例に対し、vemurafenibの臨床試験をすべきである。

5) 「BRAF V600E変異タンパク質は、LCHの様々な成熟段階の細胞に発現している」

BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis.

Sahm F, et al. Blood. 2012 Sep 20;120(12):e28-34.

LCHは、臨床的にも組織学的にも不均質な疾患である。反応性炎症か腫瘍性か、いずれに分類するかが議論的となっている。しかし、LCHにBRAF V600E変異がしばしばみられるという最近の知見は、後者を支持している。その変異を有し、増殖を促進する細胞が何であるかは正確にはまだわかっていない。我々は、89例の患者において、病変部位でBRAF変異を検出するためにBRAF V600E変異に特異的な抗体を用いた。BRAF V600E変異を89例中34例 (38%) に見出した。BRAF V600E変異のある病変では、S-100とCD1aを同時に発現する大部分の細胞がBRAF V600E蛋白を発現していた。これらの細胞は、CD14とCD36も発現し、CD207も

陽性であった。一方、CD80とCD86もBRAF V600E陽性細胞に発現していた。このように、骨髄系細胞やランゲルハンス細胞の脱分化抗原に一致する免疫組織化学プロファイルを示す様々な成熟細胞が、BRAF V600E変異を持っていた。結論として、変異特異的マーカーを用いることにより、BRAF V600E変異をもつLCHの腫瘍細胞を特定し特徴づけることが可能で、ルーチンのスクリーニングとして実現可能であることを示している。

6) 「頭蓋骨以外の骨LCH：放射線学的進展度によるMRI像の特徴」

Extracranial skeletal Langerhans cell histiocytosis: MR imaging features according to the radiologic evolutionary phases.

Jeh SK, et al. Clin Imaging. 2012 Sep-Oct;36(5):466-71.

【目的】頭蓋骨以外の骨LCHの放射線学的進展度によるMRI所見について記述する。【対象と方法】病理学的に診断され頭蓋骨以外の骨LCHの22例を対象とした。病変を放射線学的進展度によって、早期、中期、後期に分類した。MRI画像を、各病期別に、信号強度、内部低信号帯、fluid level、骨膜反応、隣接する骨髄と軟部組織の異常信号、および造影パターンについて、後方視的に分析した。【結果】放射線学的進展度の分類では、4例が早期、16例が中期、2例が後期であった。T1強調画像では、全例が低信号から中間信号強度を示した。T2強調画像では、22病変中12(55%)が高信号、10(45%)が中間信号を示した。すべての病変は、T2強調画像で、びまん性に不均一の信号を示した。病変の内部低信号帯域が、13例(59%)にみられた。中期の2例でfluid levelがみられた。骨膜反応は13例(59%)でみられた。隣接する骨髄または軟部組織の異常信号は、20例(91%)でみられた。早期、中期、後期に分けてみる、骨髄および軟部組織の異常信号は、それぞれ100%、100%、0%であった。軟部組織腫瘍は8例(36%)に認められた。10病変(46%)で骨皮質の破壊がみられ、1例で病的骨折を認めた。造影検査がされた21例のうち、19例(90%)にびまん性造影効果が、2例(10%)に辺縁と中隔の造影が認められた。【結論】MRI像は??、特に初期および中期段階での頭蓋骨外の骨LCHの診断に有用であった。

7) 「小児の骨LCH：長期後方視的研究」

Langerhans cell histiocytosis of bone in

children: a long-term retrospective study. Postini AM, et al. J Pediatr Orthop B. 2012 Sep;21(5):457-62.

LCHは、まれで、骨病変が多い疾患である。我々は、後方視的に整形外科的観点(症状、病変部位、治療法)と長期経過(疾患の状態、粗生存率(OS)、無イベント生存率(EFS))について121例(1968年6月～2009年12月)を見直した。主要症状は、局所の痛みであった。整形外科的治療は、主に保存的療法であった??。最も多い病変は、孤発骨病変(単一臓器型の62%)であった。1991年後の単一臓器型単独骨型(OS p=0.007; EFS p=0.03)、2歳以上(OS p=0.003; EFS p=0.001)が予後良好因子であった。治療は時代とともに改善し、生存率の向上につながっている。生検は必須である。

8) 「肺LCH患者の経過観察における、ヘリカルCTスキャンの有用性」

Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis.

Abbritti M, et al. Eur J Radiol. 2012 Aug;81(8):1907-12.

肺LCHは、多くは20～40歳のほとんど喫煙者のみに発症する稀な疾患である。疾患の予後を示す生物学的マーカーはわずかしかない。本研究では、肺LCH患者群の臨床放射線学的特徴を記述し、肺の半定量的CTスコアが本疾患の予後因子として価値があるかを検討した。12例の白人患者(男性6例、喫煙者7例と元喫煙者5例、平均年齢36±8歳)の発症時および4年間の経過観察期間中の臨床的、放射線学的、免疫学的データを記録した。ほとんどの患者で、発症時および観察期間中において、半定量的CTスコアによって嚢胞性パターンの広がりが見られた。結節性パターンの広がりのある患者は、経過観察中に嚢胞性病変へと進展した。興味深いことに、嚢胞性病変の程度と、一酸化炭素拡散能(診断時、p<0.05、最終観察時、p<0.05)、1秒量(診断時、p<0.05、最終観察時、p<0.05)には有意な相関があった。進行性に肺機能が低下する患者は、CTで重度の嚢胞性変化を示した??。この結果は、高分解像度肺CTスキャンは、診断時および経過観察中の肺LCH患者の評価に必須であることを示唆している。今回提案した肺CTスコアは、予後因子として価値がある。

9) 「骨病変を持つ成人LCH患者の最適な治療法」

Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions.

Cantu MA, et al. PLoS One.

2012;7(8):e43257.

【背景】成人LCHの治療に関するデータはほとんどない。治療法が異なり、観察期間が短い非比較試験で、症例数が少ないデータしかない。我々は、最適な治療法を見出すため、骨病変のある成人LCH患者に対する3つの主な化学療法の反応を分析した。【方法と結果】単独病変または多臓器型の一部として骨病変のある58例の成人患者について、病変の部位と、手術や搔爬、ステロイド療法、放射線療法、ビンブラスチン/プレドニゾン療法、2CdA療法、Ara-C療法に対する反応性を分析した。患者の平均年齢は32歳で、男女比に偏りはなかった。29例は1病変、16例は2病変、5例は3病変、8例は4病変以上を持っていた。ほとんどの骨病変は、頭蓋骨、椎体、顎骨であった。大多数の例において、化学療法、手術、搔爬、または放射療法で、病変の改善または消失が得られたが、ステロイド療法単独で病変が改善した例はなかった。3つの化学療法レジメンを比較すると、ビンブラスチン/プレドニゾン療法を受けた例の84%は治療に無反応または1年以内に再燃したのに対し、治療が奏功しなかった率は、2CdA療法を受けた例では59%、AraC療法を受けた例では21%であった。治療毒性はビンブラスチン/プレドニゾン療法群に最も多く、75%にGrade 3-4の神経障害がみられた。Grade 3-4の血球減少が、2-CdA療法を受けた例の37%に、Ara-C療法を受けた例の20%にみられた。この研究は、後方視的研究であり臨床試験ではない点に主な限界がある。

【結論】Ara-C療法は成人LCHの骨病変に対し効果的でかつ毒性が低い治療法である。それに比べ、ビンブラスチン/プレドニゾン療法は、全体的な反応性は低く、過度の毒性がある。

10) 「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例の対照の骨密度と骨代謝の指標を評価した。20%の患者は、骨密度が年齢の予測値範囲以下 (Z -スコア ≤ -2.0) であり、特に、すべての閉経後の女性と50歳以上の男性の患者に骨

粗鬆症または骨減少症があった。活動性病変のある患者のZスコアは、活動性病変のない患者や対照に比べて有意に低くかった。化学療法を受けた14例すべてにおいて、骨代謝回転は低下していた。骨粗鬆症に起因する骨折は、305.15患者年の経過観察中に認められなかった。

日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ（日本 LCH 研究会）

Japan LCH Study Group

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

概要版

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業
「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」班

研究代表者

所属機関：東京大学医科学研究所

氏名：東條有伸

研究事務局

日本 LCH 研究会

京都府立医科大学小児科内

作成者名

東條有伸（東京大学医科学研究所）

森本 哲（自治医科大学）

2013 年 1 月 1 日 第 1 版作成

2013 年 3 月 31 日 第 2 版作成

1. 目的

20 歳以上の多病変型（肝、脾および造血器浸潤が陽性例を除く）のランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に対する Special C レジメン、および、Salvage 療法の有効性と安全性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。

本試験では、20 歳以上の活動性病変のある LCH 症例を登録（A-LCH-13 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・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。本臨床試験治療は多病変型（肝、脾および造血器浸潤が陽性例を除く）を対象としたが、それ以外の病型の 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、A-LCH-13 一次登録し観察研究を行い、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病変型（肝、脾および造血器浸潤が陽性例を除く）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、成人 LCH 一般にどれくらい当てはめられるか）を評価する。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。

2. 背景

2.1. 本試験の対象疾患と対象群および頻度

LCH は主として乳児期に発症する希少疾患である。骨髓に起源を有する抗原提示細胞の 1 つであるランゲルハンス細胞が単クローン性に増殖したものである。この増殖が腫瘍性か反応性かについては結論が出ていない。

従来 histiocytosis X と呼ばれ、Letterer-Siwe、Hand-Schuller-Christian、eosinophilic granuloma の 3 型に分類されていたが、すべて Langerhans 細胞由来の疾患であることが判明し、一括して LCH と呼ばれるようになった。現在では、多臓器に浸潤を認める多臓器型と、単独臓器に限局した Single-system 型（SS 型）に分類され、後者はさらに、単独臓器単一病変型の Single-system single-site 型（SS-s 型）と、単独臓器多病変型の Single-system multi-site 型（SS-m 型）に分類される。SS 型のほとんどは骨病変で、皮膚、リンパ節などに単独病変を示す例も少数みられる。多臓器型では皮膚と骨病変の頻度が高いが、肝、脾、肺、胸腺、造血器などのさまざまな臓器に病変が見られる [1]。

発症頻度は、小児では百万人当たり 2.2～8.9 例であるのに対し、成人では小児の 1/3（百万人当たり 1～2 例）と推定されている [2, 3]。

小児では、単一臓器であっても多病変型の場合や多臓器型 LCH 患者では全身化学療法が必要であるが、単独病変の単一臓器の場合には薦められない [1]。喫煙に関連した肺単独 LCH は禁煙により軽快することや無治療でも進行が遅いことから、現時点では副腎皮質ホルモン療法以外の治療法は開発されていない [4]。しかし、多病変型の単一臓器型や多臓器型 LCH 患者では、成人においても QOL を上げ、尿崩症などの不可逆的病変の発症を防ぐ観点から、全身化学療法が薦められる [2, 5]。近年、小児においては、比較的大規模な多施設共同前向き臨床試験によって、多病

変 LCH の予後は改善してきたが [6, 7]、成人においては、小規模な臨床試験が極わずかあるのみである [8- 11]。

成人 LCH 患者の治療を困難にする数々の問題がある。第 1 に、成人患者の診断には時間がかかることが多い。その理由としては、この疾患がまれで臨床像が多様であるため、成人患者を治療する医師になじみが薄いことが考えられる。Histiocyte Society の成人 LCH の国際登録では、発症から診断までに 4 か月を要している [5]。第 2 に、臨床像が多様であるため、患者は内科、皮膚科、整形外科、口腔外科、耳鼻咽喉科、脳外科など様々な診療科を受診し、そこで様々な治療がされることである。第 3 に、成人 LCH 患者においては、多病変 LCH であっても、無治療経過観察されることが多い。その理由は、多くの成人 LCH 患者は急速に進行することはないと考えられていること、成人 LCH の治療法のエビデンスがほとんどないことによる。Histiocyte Society の成人 LCH の国際登録では、成人の多病変 LCH 患者の 30- 40 %は診断がついてもすぐには治療をされていない [5]。しかし、この無治療経過観察の期間に、尿崩症・下垂体前葉ホルモン分泌不全や中枢神経変性症などの不可逆的病変 [12] が出現する可能性がある。事実、成人 LCH 患者が尿崩症を合併する率は 30 % [5] に達し、小児 LCH 患者より高頻度である [13]。第 4 に、かなりの成人 LCH 患者に悪性腫瘍の既往歴がある [5]。そのような例では LCH が化学療法耐性になっている可能性も考えられる。さらに、成人患者は、入院することにより仕事を離れることを嫌うため、十分な化学療法ができない例が多い。また、小児では、肝または脾・造血器（リスク臓器）に浸潤のある例の生命予後は不良である [1] が、成人の予後因子は不明である。

2.2.1. 海外の治療成績

成人 LCH 患者に対する有効な全身化学療法の報告はほとんどない。4 報の 10 例から 20 例の治療成績の報告のみである（表 1）。

Saven らは、12 例の成人 LCH 患者に cladribine (2CdA) の単剤投与の効果を報告している [8]。9 例に治療反応が得られ、6 例が寛解を維持している（観察期間の中央値 3.6 年）。Grade 3- 4 の好中球減少を 7 例に認めた。彼らのコホートでは、他の化学療法が無効であった例と新規症例の治療反応率が同等であった点は注目される。このことは、成人 LCH に対して 2CdA の有効性が高いことを示している。2CdA は、再燃した小児 LCH、特に頭蓋内腫瘍を伴う例に対して期待できる薬剤である [14]。また、成人においても中枢神経病変を伴う LCH に対する有効性が報告されている [12]。しかし、本薬剤は、薬価が高いこと、著しい血液毒性を呈することがある [15]、二次性血液腫瘍を惹起する可能性がある [8]、などから第一選択薬にはならない。

McClain らは、7 例の成人 LCH 患者に、Histiocyte Society の LCH-A1 研究のレジメンで治療した成績を報告している [9]。このレジメンは、小児 LCH プロトコールに基づいたもので VBL と PSL からなっている。3 例が治療に反応したが、5 例が Grade 3- 4 の末梢神経障害をきたし、治療を完遂できたのは 2 例のみであった。成人 LCH 患者は、VBL による末梢神経障害を特に生じやすいと思われる。

Derenzini らは、MACOP-B レジメンの有効性を報告している [10]。このレジメンは、本来、悪性度の高い非ホジキンリンパ腫に対し用いられる、強力な化学療法である。7 例全例に治療反応が得られ、4 例が寛解を維持している（観察期間の中央値 6.5 年）。強力な化学療法であるが、Grade 3- 4 の好中球減少を認めたのは 2 例のみであった。その理由としては、彼らのコホートの年齢が若かった（中央値 27 歳）ことが考えられる。このような強力な化学療法は、化学療法

耐性例や予後不良因子のある例に用いるべきと考えられる[16]。

Cantu らは、Ara-C 療法の有効性を報告している[11]。First line として 12 例、Second line として 5 例、Third line として 7 例を治療した。1 年以上寛解を維持したのは 19/24 例 (79%)、Grade 3-4 の有害事象が生じたのは 5/24 例 (21%) であった。一方、VBL/PSL 治療群 (19 例) では、それぞれ 16%、75%、2CdA 治療群 (22 例) では、それぞれ 41%、37% であり、Ara-C 療法が有意に優っていた。

2.2.2. 国内の治療成績

本邦では、VBL/PSL/MTX/6-MP を用いた Special C 療法のパイロット研究の結果が報告されている[17]。14 例の成人 LCH のうち、10 例に治療反応が得られ、5 例が寛解を維持していた (観察期間の中央値 2.8 年)。単一臓器多発病変型の全例 (4 例) に治療反応が得られ、多臓器型の 10 例中 6 例に治療反応が得られた。Grade 3-4 の有害事象が 5 例 (36%) に認められた。単一臓器多発型においては、治療反応率は、2CdA 療法や MACOP-B と同等であったが、多臓器型についてはそれらよりやや劣る可能性がある (表 1)。Ara-C 療法とは、Ara-C 療法の病型別の反応率が示されていないため[11]、比較できない。

2.3. 本試験の必要性

以上のような背景から、多病変型の成人 LCH に対する安全で有効な治療法を開発するための大規模な多施設共同治療研究が必要である。

2.4. 本試験の設定根拠

成人患者は入院治療を拒むことが多いため、First line の治療としては外来治療が可能なレジメンが望まれる。海外から報告されている治療レジメンは、いずれも連日の薬剤投与があり入院治療が必要と考えられるが、Special C レジメンでは経口薬が中心であり静注薬は 4 週ごとの VBL のみであり外来治療が可能である。これらの薬剤は、小児 LCH に対し First line 治療として用いられていた薬剤である[18]。

多臓器型に対しては、Special C レジメンの治療反応率からすると治療強化が必要である可能性があるが、このパイロット研究のコホートにおいて、60 歳以上の 3 例の患者が、反応不良や再燃のため強度の高い治療に切り替えられたのち感染症死しているため、特に注意が必要である。Cantu らが用いた Ara-C は、小児 LCH に対して VCR/PSL と組み合わせ、高い有効性が示されている[6, 19]。Cantu らの報告では、他の治療が無効であった症例に対しても有効性が示されていることから、Special C レジメンに治療反応が得られなかった例に対して、有望な薬剤と考えられる。Cantu らは、VCR による末梢神経障害、PSL による高血糖などの有害事象を危惧し両者はずして Ara-C 単独で用いている。しかし、PSL は Special C において月に 5 日間用いられているがこれに起因すると考えられる有害事象はなかったこと、PSL は LCH の基本薬剤であること、PSL は薬剤熱などの Ara-C による有害事象の予防効果が期待できることを考慮すると、PSL を Ara-C に併用することは妥当と考えられる。また、小児 LCH の治療プロトコールでは、治療開始後 6 週間の時点で、治療反応性を評価することが一般的であるため、成人 LCH においても、6 週時点の治療反応性を評価して Second line 治療へ移行することが妥当と考えられる。

今回、肝、脾、または、造血器浸潤がある例は、試験治療から除外することとした。これら臓器はリスク臓器と称され、それらに浸潤がある場合、小児 LCH では生命予後は不良と言われる[1]。これら臓器に浸潤を認める成人 LCH はまれであるが、急速に進行し致死的になった例が報告され

ている[20]。成人においても予後不良であると推定され Special C よりも治療強度の高い治療が必要と考えられるが、有効な治療法についてはわかっていない。また、臓器不全により治療の有害事象が大きく問題となることも推定される。Special C のパイロット研究では、造血器浸潤を認める例が 1 例あったが、その例は治療開始後早期に出血により死亡した。肺浸潤は、小児 LCH において以前はリスク臓器に含まれていたが、他のリスク臓器浸潤がない場合には生命予後不良因子とはならないことが報告されていること[21]、成人では肺浸潤を認めることが多いことから、肺浸潤陽性のみでは試験治療から除外しないこととした。

これらのことから、成人の多病変 LCH（肝、脾、または、造血器浸潤を認める例を除く）の全例に対して、パイロット研究と同様の Special C レジメンを First line 治療として用い、治療開始 6 週の時点で反応を評価し、治療反応ありの例に対しては、Special C を継続し、計 36 週間治療をする。反応不良例に対しては Ara-C/PSL による Salvage レジメンに移行し 30 週間治療を行う治療戦略を考案した。

2.5. 臨床試験の概要

2.5.1. 臨床試験デザイン

多施設共同後期第 II 相試験

2.5.2. エンドポイント

プライマリーエンドポイント

- ・病型別の無イベント生存期間・率

セカンダリーエンドポイント

- ・有害事象発生率
- ・全生存期間・率
- ・Special C の初期反応率
- ・Special C の終了時点での病勢
- ・Salvage レジメンの反応率
- ・Salvage レジメンの終了時点での病勢
- ・再燃率
- ・LCH 病勢臨床スコアの妥当性
- ・不可逆的病変の発症率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における無イベント生存期間・率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における全生存期間・率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における不可逆的病変の発症数・率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における LCH の病勢や予後を反映する液性因子の解析

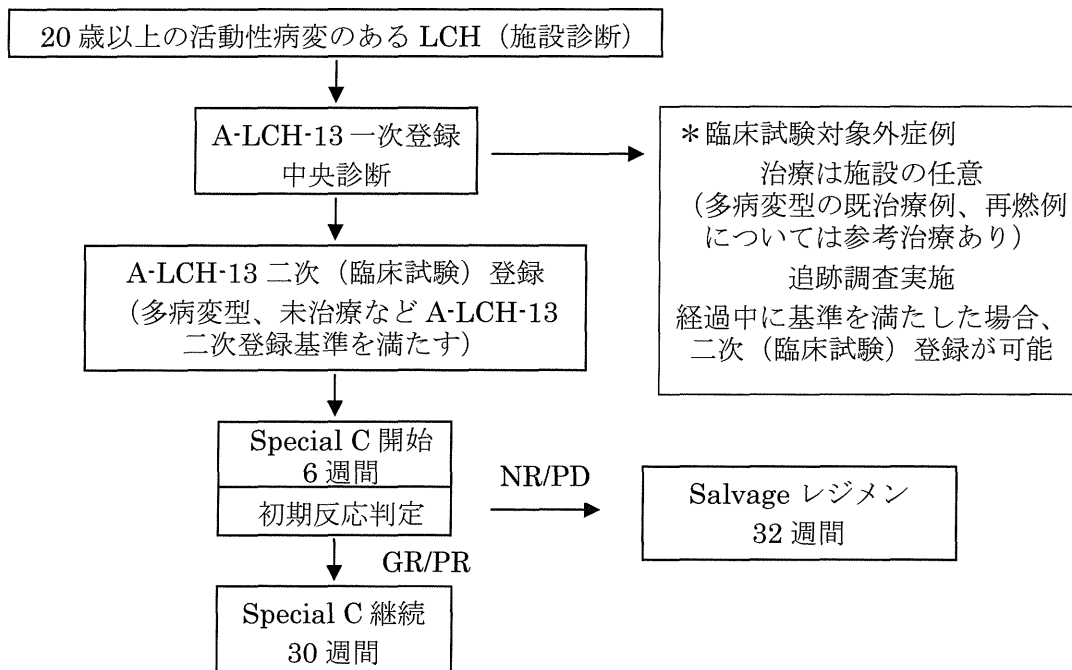
2.5.3. 治療計画概要

本試験は、成人の多病変型ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に対し、Special C レジメン、および、Salvage レジメンの有効性と安全性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。

試験治療対象のすべての症例（二次登録症例）に対し、Special C を行う。その後、初期反応性（6 週時点）に基づき、反応例に対しては Special C を継続し、反応不良例に対しては Salvage

レジメンを行う。

<シェーマ>



Special C レジメン

VBL	6 mg/m ² (max 6mg)	静注	day1
PSL	2 mg/kg (max 60mg)	経口	day1~5
MTX	20 mg/m ²	経口	day15
6-MP	1.5 mg/kg	経口	day1~28
	28日毎 x 9 サイクル 計 36 週間		

Salvage レジメン

Ara-C	100 mg/m ²	点滴静注	day1~5
PSL	2 mg/kg (max 60mg)	経口	day1~5
	28日毎 x 8 サイクル 計 32 週間		

GR：奏効、PR：部分奏効、NR：変化なし、PD：進行

VBL：ビンブラスチン、PSL：プレドニゾン、MTX：メトトレキサート、

6-MP：メルカプトプリン水和物、Ara-C：シタラビン

2.5.4. 患者選択基準

20歳以上の活動性病変のあるランゲルハンス細胞組織球症（LCH）を A-LCH-13 の一次登録対象とする。このうち、多病変型（肝、脾および造血器浸潤が陽性例を除く）を試験治療登録の対象とする。LCH の診断は中央病理診断結果を採用する。

一次登録の適格基準

以下の項目のすべてを満たすものを A-LCH-13 症例登録対象とする。

- (1) 組織学的に LCH と診断されている。登録は各施設の HE 染色所見のみでも許容されるが、中央病理診断で LCH と診断（生検組織の HE 染色所見と、浸潤組織球が免疫染色で CD1a 陽性ま

たはランゲリン陽性、または電子顕微鏡で Birbeck 顆粒陽性により確定診断) されなかったものは事後不適格とする。

(2) 活動性病変がありと主治医が判断した例。

(2) 一次登録時年齢が 20 歳以上。

(3) A-LCH-13 登録について、患者への十分な説明と文書による同意が得られている。

試験治療登録の除外基準

以下のいずれかにあてはまるものは試験治療対象外とする。

(1) 単一臓器単独病変型。

(2) 他の原因が除外できる季肋下>3 cm の肝腫大、または、他の原因が除外できる検査異常 (総蛋白<5.5 g/dL or アルブミン<2.5 g/dL or γ -GTP or AST or ALT>施設正常上限の 3 倍)、または、組織学的 LCH 細胞浸潤肝を認める。

(3) 他の原因が除外できる季肋下>2 cm の脾腫大を認める。

(4) ヘモグロビン<10 g/dL、または、白血球数<4,000/ μ L、または、血小板数<10 万/ μ L の 2 つ以上を認める。

(5) 試験治療に支障をきたす肝・腎・心機能障害(下記基準)を有する症例である。但し認められる異常が LCH に起因するもので、LCH の治療を行うことにより改善する可能性が高いと予測される場合は除外基準に抵触する異常とはみなさない。

評価には、症例登録日より前 14 日以内の検査値を用いる。

・血清総ビリルビン値 2.0 mg/dL<

・血清クレアチニン値 2.0 mg/dL<

・心電図にて治療を要する重篤な異常を認める。

・Performance Status が 40%以下である。

(6) LCH に対して既に治療を受けている (ただし外科的処置およびステロイド治療は除外基準に該当しない)。

(7) CNS 変性病変がある。

(8) 治療施行に支障をきたす頭蓋内出血 (CTCAE ver4.0 ; grade3 以上) を伴う。

(9) コントロール困難な、感染症 (活動性の結核、HIV 抗体陽性例を含む)、糖尿病、消化性潰瘍、心不全、または、高血圧症を有する。

(10) 3 か月以内に心筋梗塞の既往を有する。

(11) 腸管麻痺あるいは腸閉塞を有する。

(12) 妊娠中、または妊娠の可能性がある。

(13) 授乳中の女性。

(14) 活動性重複がん (治療中または非寛解の重複がん) を有する。

(15) 中央病理診断に検体を提出していない。

(16) A-LCH-13 試験治療について、患者本人または代諾者から同意が得られない。

(17) その他担当医師が不相当と判断した。

2.5.5. 試験治療の予定登録数と試験期間

試験治療予定登録数 : 40 例

総試験期間 : 計 8 年間

登録期間 : 2013年7月1日～2018年6月30日(5年間)

追跡期間 : 2021年6月30日まで(登録期間終了後3年)

2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

<予想される利益>

系統だった化学療法を受けることにより、高い治療反応率とそれに伴う再燃率の低下を期待して計画された試験であり、これが検証された場合は、その恩恵をいち早く受けることが出来る可能性がある。

<予想される不利益>

臨床試験に参加することによって、有害事象が生じる可能性は否定できない。好中球減少に伴う感染症、肝障害、VBLによる末梢神経障害、PSLによる高血糖などの有害事象が考えられる。

2.7. 本試験の意義

本試験を行うことによって、本治療レジメンが日本における成人の新規発症の多発病変型LCHに対し、初期反応率、再燃率、無イベント生存率ともに優れた、有効かつ安全性の高い治療法であることが確認された場合は、将来より毒性の低い治療やより良好な成績を期待できる治療法を確立するための標準治療となる。

2.8. 計画されている次期試験

次期試験では、初期治療反応不良例の救済と更なる再燃率の低下、不可逆性病変なき生存を目指し、リスク層別化治療、ビスフォスフォネートなどの新規薬剤を導入した試験を計画する。

2.8. 中間解析と早期中止

本試験の登録途中で、予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合または本試験よりも明らかに有効な治療法が他で開発された場合、研究を中止する(無効中止)目的で中間解析を行う。解析の結果無効と判断された場合には登録を一旦中止し、試験の継続/中止について効果安全性評価委員会に諮ることとする。

3. 参考文献

1. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43: 627-43.
2. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006; 76: 363-8.
3. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 76-81.
4. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1272-85.
5. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2341-8.
6. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from

- the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006; 107: 613-9.
7. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111: 2556-62.
 8. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood*. 93: 4125-4130, 1999.
 9. McClain K, Allen C, Ebrahim S. Review of histiocytosis treatment and neurotoxicity in adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 53: 685, 2009.
 10. Derenzini E, Fina MP, Stefoni V, Pellegrini C, Venturini F, Broccoli A, et al. MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients. *Ann Oncol*. 2010; 21: 1173-1178.
 11. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*. 2012;7(8):e43257.
 12. Imashuku S, Kudo N, Kaneda S, et al. Treatment of patients with hypothalamic-pituitary lesions as adult-onset Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol* 2011; 94: 556- 560.
 13. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 438-44.
 14. Imamura T, Sato T, Shiota Y, Kanegane H, Kudo K, Nakagawa S, et al. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2 chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2010; 91: 646-51.
 15. Yamada K, Yasui M, Sawada A, Inoue M, Nakayama M, Kawa K. Severe persistent bone marrow failure following therapy with 2-chlorodeoxyadenosine for relapsing juvenile xanthogranuloma of the brain. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58: 300-2.
 16. Gadner H. Treatment of adult-onset Langerhans cell histiocytosis--is it different from the pediatric approach? *Ann Oncol*. 2010; 21: 1141-2.
 17. Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S; Japan LCH Study Group. 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.
 18. Gadner H, Ladisch S: The treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S and Egeler RM editors, *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press.; 2005. p229-253.
 19. 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, Oct 10-12, 2012. (Abstract)

20. 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.
21. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012; 161: 129-33.e1-3.

表 1. 成人 LCH に対する治療報告

Disease type (no. of Pts.)	Age at Tx. yrs (range)	Regimen	Tx Response	Adverse effects (≥ Grade 3)	Eventual Response	Median follow-up	Ref.
SS (3) MS (9)	44 (19- 72)	2CdA 0.1 mg/kg, day 1-7, every 4 weeks Total duration: 2- 6 months	SS: 2/3 MS: 7/9	Neutropenia 7/12 (58%)	SS: 1/3 MS: 5/9	3.6 y	Saven <i>et al.</i>
MS (7)	NA	Induction: VBL 6 mg/m ² , day 1, 8, 15, 22, 29, 36 PSL 1 mg/kg, day 1- 28 Maintenance: VBL 6 mg/m ² , day 1 PSL 1 mg/kg, day 1- 5 6-MP 30 mg/m ² , day 1- 21 Total duration: 6 or 12 months.	MS: 3/7	Neuropathy 5/7 (71%)	MS: 3/7	0.5 y	McClain <i>et al.</i>
SS (4) MS (3)	27 (18- 62)	CY 350 mg/m ² , day 1, 15, 29, 43, 57, 71 ADR 50 mg/m ² , day 1, 15, 29, 43, 57, 71 MTX 400 mg/m ² , day 8, 36, 64 VCR 1.4 mg/m ² , day 8, 22, 36, 50, 64 Bleo 10 mg/m ² , day 22, 50, 78 PSL 40 mg/m ² , day 1- 84 Total duration: 3 months	SS: 4/4 MS: 3/3	Neutropenia 2/7 (29%)	SS: 3/4 MS: 1/3	6.5 y	Derenzini <i>et al.</i>
ND (24)	ND	Ara-C 100mg/m ² , day1- 5, every 4 weeks	19/24	Hematologic 5/24 (21%)	19/24	ND	Cantu <i>et al.</i>
SS (4) MS (10)	43 (20- 70)	VBL 6 mg/m ² , day 1 PSL 2 mg/kg, day 1- 5 MTX 2 mg/day, day 15 6-MP 1.5 mg/kg/day, day 1- 28 Total duration: 9 months	SS: 4/4 MS: 6/10	Neutropenia 3/14 (21%) Bleeding 1/14 (7%) Infection 1/14 (7%) Hepatic dysfunction 1/14 (7%)	SS: 2/4 MS: 3/10	2.8 y	Morimoto <i>et al.</i>

Tx, treatment; SS, single system; MS, multisystem; 2CdA, cladribine; VBL, vinblastine; PSL, prednisolone; 6-MP, 6-mercaptopurine; CY, cyclophosphamide; ADR, adriamycin; MTX, methotrexate; VCR, vincristine; Bleo, bleomycin; Ara-C

第 35 回日本 LCH 研究会 事務局報告

JLSG-96-02 登録症例の長期フォローアップ

2012年3月17日

JLSG事務局

今村俊彦

JLSG-96 追跡症例数

	Single System	Multi System
2012年調査回収率	31 / 32 (97%)	56 / 59 (95%)
1年以内に来院	18 / 31 (58%)	37 / 53 (70%)
2年以上来院なし	10 / 31 (32%)	13 / 53 (25%)
2年以内に頭部MRI施行	4 / 31 (13%)	13 / 53 (25%)

Permanent sequelae in Single System LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		total
		Non Reactivated	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	0	0	1	1 (3%)
Short stature	0	0	2	2 (6%)
CNS degeneration	0	2	1	3 (9%)
Learning disorder	0	1	1	2 (6%)
Scoliosis	0	1	0	1 (2%)
Flat vertebra	0	1	0	1 (3%)
Obesity	0	0	1	1 (3%)
Hearing loss	0	1	1	2 (6%)
		4例 / 25例 17%	4例 / 7例 57%	

Characteristics of patients

	Single System	Multi System
Number of patients	32	59
Male/Female	15/17	30/29
Age at Tx. (median)	0.4-11y (2.4y)	0.1-15.9y (1.0y)
Observation time (median)	5.6-15.1y (10.7y)	0.4-15.1y (10.6y)
Involvement organ (%)		
Bone	29 (93.5%)	39 (66.1%)
Lymph node	2 (6.3%)	21 (35.6%)
Skin	1 (3.1%)	48 (81.4%)
Thymus	0	6 (10.2%)
Pituitary	0	3 (5.1%)
Hematopoietic system	0	27 (45.8%)
Liver/spleen	0	23 (39.0%)
Lung	0	16 (27.1%)
RO involvements	0	41 (69.5%)

Permanent sequelae in Multi System LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		total
		Non responder	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	3	1	9	13 (22%)
Panhypopituitarism	0	0	1	1 (2%)
Short stature	0	5	5	10 (17%)
CNS degeneration	0	1	5	6 (10%)
Mental retardation	0	1	0	1 (2%)
Learning disorder	0	1	1	2 (3%)
Hearing loss	0	0	2	2 (3%)
Visual loss	0	1	2	3 (5%)
Lung cyst	0	0	1	1 (2%)
Restrictive lung disease	0	1	0	1 (2%)
Scoliosis	0	1	0	1 (2%)
Flat vertebra	0	0	1	1 (2%)
Second cancer	0	1	0	1 (2%)

Characteristics of patients

	multifocal bone	Multi System
Number of patients	82	147
Male/Female	54/28	76/71
Age at Tx. (median)	0.3-13.4y (3.4y)	0.1-14.8y (1.3y)
Observation time (median)	2.7-11.1y (6.8y)	0-13.9y (6.6y)
Involvement organ (%)		
Bone	82 (100%)	120 (81.6%)
Lymph node	0	59 (40.0%)
Skin	0	92 (62.6%)
Thymus	0	27 (18.3%)
Pituitary	0	19 (12.9%)
Liver/spleen	0	45 (30.0%)
Lung	0	21 (14.3%)
RO involvements	0	61 (41.5%)

USG-02 発症症例数

	multifocal bone	Multi System
2012年調査回収率	75 / 82 (91%)	139 / 147 (95%)
1年以内に来院	62 / 75 (83%)	122 / 132 (92%)
2年以上来院なし	8 / 75 (11%)	6 / 132 (4.5%)
2年以内に頭部MRI施行	18 / 75 (24%)	62 / 132 (47%)

Permanent sequelae in Multi System LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		total
		Non reactivated	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	22	0	9	31 (21%)
Panhypopituitarism	1	0	2	3 (2%)
Short stature	1	8	3	12 (8%)
Diabetes melitus	0	2	1	3 (2%)
CNS degeneration	0	6	1	7 (5%)
Learning disorder	0	3	2	5 (3%)
Hearing loss	0	1	0	1 (2%)
Lung cyst	0	1	0	1 (2%)
Flat vertebra	0	0	2	2 (1%)
MDS	0	0	2	2 (1%)

Permanent sequelae in multifocal bone LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		total
		Non Reactivated	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	0	0	2	2 (2%)
Short stature	0	2	0	2 (2%)
Pan hypopituitarism	0	0	1	1 (1%)
CNS degeneration	0	0	1	1 (1%)
Learning disorder	0	0	2	2 (2%)
Flat vertebra	1	2	2	5 (6%)
Hearing loss	0	0	1	1 (1%)
		6例 / 62例 10%	5例 / 20例 25%	

まとめ

- #1. DIの発症率は多臓器型で21-22%、多発骨型で2-3%と両試験で同程度の発症率であった。
- #2. 低身長は02での発症は96の半分程度であるが、観察期間の延長に伴い増加する可能性があり、注意深い観察が重要である。
- #3. 中枢神経変性疾患については02の発症は96の半分程度であるが、今後増加する可能性があり、定期的な頭部MRI検査が必要である。

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

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
Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, <u>Morimoto A</u> , Ozawa K.	Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with Fatty liver disease.	J Clin Exp Hematop.	52	121-126	2012
Kikkawa I, Aihara T, <u>Morimoto A</u> , Watanabe H, Furukawa R.	Langerhans cell histiocytosis case with dense metaphyseal band sign.	Pediatr Int.	55	96-98	2013
Murakami I, <u>Morimoto A</u> , 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.	462	219-228	2013
<u>Morimoto A</u> , Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, <u>Imamura T</u> , Imashuku S.	Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen t formulated by the Japan LCH Study Group.	Int J Hematol.	97	103-108	2013
Nakamura T, Morimoto N, Goto F, <u>Shioda Y</u> , Hoshino H, Kubota M, Taiji H.	Langerhans cell histiocytosis with disequilibrium.	Auris Nasus Larynx.	39	627-630	2012
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	83(臨時増刊号)	178-193	2013
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.	44(増刊号)	574-575	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷