

201324114A

厚生労働科学研究費補助金  
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

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成26(2014)年 4月

# 目 次

I. 総括研究報告	-----	1
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		
研究代表者 森本 哲		
II. 参考資料	-----	7
1. 第37回LCH研究会学術集会プログラム、抄録		7
2. 最新学術情報(第22回～23回)		12
3. 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		19
4. JLSG-96/02登録コホートの長期フォローアップ		30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	35

# 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44例、観察研究に16例が登録された。3)Special-C療法のパイロット試験の結果を基に多病変型成人LCHに対する臨床試験A-LCH-13のプロトコールが完成した。4)メルケル細胞ポリオーマウイルスおよびオステオポンチン(OPN)は多臓器型LCHの病態に深くかかわること、OPN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320例の長期フォロー調査によって、重大な不可逆的病変である中枢性尿崩症は16%、中枢神経変性LCHは6%に合併し、経年的に増加することが明らかとなった。【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研究所

小児がん疫学臨床研究センター長

今村俊彦

京都府立医科大学

小児発達医学 講師

塩田曜子

国立成育医療研究センター病院

小児がんセンター血液腫瘍科 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

本研究は多臓器型ランゲルハンス細胞組織

球症(LCH)の啓発と予後改善を目的とする。多臓器型LCHは主として乳児期に発症する希少疾患である。未熟樹状細胞であるLCH細胞が皮膚や骨、リンパ節などで増殖し組織破壊が生じるが、その病態は不明な点が多い。認知度が低いためしばしば診断が遅れる。治療として化学療法が必要であるが標準治療はない。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、成長・発達障害、中枢性尿崩症、中枢神経変性症などの不可逆的病変を残す。また、若年成人にも多臓器型はあるが、本邦では全く認知されておらず、成人多臓器型患者は医療難民化している。このような多臓器型LCHの啓発と予後改善は急務である。日本小児血液・がん学会、NPO法人日本LCH研究会(JLSG)、日本白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)、LCH患者会と全面的に連携して研究を進める。

### 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) 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

1) 社会への啓発

- a) 2004年に発足したランゲルハンス細胞組織球症患者会 (<https://ja-jp.facebook.com/societyoflangerhanscellhistiocytosis>) と共に医療相談などを行う。
- b) 1996年の発足したJLSG(<http://www.jlsg.jp/>) と共に学術集会を開催し、LCHの症例検討・講演を行う。
- c) 日本小児血液・がん学会においてワークショップを行う。
- d) JLSGのホームページで、文献紹介/疾患解説/ガイドライン掲載やセカンドオピニオン案内を行う。
- e) 教科書・総説論文の執筆、特異な症例の報告を行う。

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

- a) H23年に作成したLCH-12研究計画に基づき、JPLSG参加施設 (<http://www.jplsg.jp/>) の20歳未満の新規に診断された全LCH症例について、登録を行う。
- b) H21年度に作成した診断ガイドラインに基づき、登録例の中央病理診断を行い、残余検体(生検組織および血漿)は、国立成育医療研究センターの検体保存センターで保管する。
- c) 多臓器型と多発骨型に対してはJLSG-02治療研究を改良した治療レジメンによるLCH-12臨床試験を行う。登録期間は4年、追跡期間は登録終了後3年。プライマリーエンドポイントは病型別の無イベント生存期間・率で、目標症例数は130例(多臓器型85例、多発骨型45例)である。
- d) 臨床試験対象外の病型は治療を規定せず前向き観察研究を行う。登録期間は4年間、追跡期間は登録終了後3年間。
- e) これらのデータは、JPLSGデータセンター(NPO法人臨床研究支援機構、OSCR)で管理する。

3) 成人多臓器型LCHの治療開発

JLSG-02治療研究に登録された成人LCHの治

療結果を基に、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を作成し臨床試験を行う。

4) 治療開発に向けた病態解明

- a) LCH細胞増殖のトリガーを見出す。
- b) 病勢や再燃、中枢神経変性LCH発症に関わるサイトカイン/ケモカインを中心とした液性因子の網羅的解析を行う。
- c) 未熟樹状細胞が破骨細胞に分化する機序を明らかにする。
- d) LCH細胞および生殖細胞系列の遺伝子変異解析を行う。

5) 長期フォローアップ調査

H23年度に作成した長期フォローアップガイドラインに基づき、1996～2009年にJLSG-96/02治療研究に登録された320例の多病変型LCHのコホートの長期フォローアップ調査を継続する。

(倫理面への配慮)

- 1) 臨床研究(LCH-12)は、ヘルシンキ宣言および個人情報保護法に則り、小児血液・がん学会臨床試験審査委員会(H24年3月23日)および、研究代表者の所属機関のIRBの承認(H24年5月30日)を受け、UMINの臨床試験登録(試験ID:000008067、登録日:2012/06/01)を行った。
- 2) LCH-12への症例登録は、各施設の倫理委員会の承認を得られた施設のみ行う。
- 3) データ管理はNPO法人臨床研究支援機構で行い、定期モニタリングを実施し、効果安全性評価委員会の諮りながら進める。
- 4) 成人の多臓器型LCHに対する臨床試験についても、ヘルシンキ宣言および個人情報保護法に則り、研究代表者の施設の倫理委員会の承認を得て実施する。
- 5) 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る。同意説明文では、遺伝子や他の検査の内容、治療の内容、副作用、費用及び補償の有無等について説明する。さらに、疾患の特徴、検査・治療内容、治療経過についてさらに理解を深めていただくために資料を作成配布し、Web上でもそれらの情報入手を可能とする。
- 6) 遺伝子解析については、研究代表者の所属

機関のIRBの承認を得て行う。研究目的の検体保存およびその解析は、説明文書および同意書を作成し、研究目的と保存期間を明らかにした上で、他の目的には使用しないこと、プライバシーを保護すること、研究期間を過ぎれば検体を破棄することについて説明し、その同意の上で実施する。検体および臨床データは、個人情報情報を匿名化して取り扱う。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情報を匿名化して取り扱う。

## C. 研究結果

### 1) 社会への啓発を進めた (森本、今村、塩田、工藤)

- a) LCH患者会に協力し、LCHに関する医療相談を行った。
- b) JLSGと共に学術集会 (H25年11月30日: 福岡、H26年3月16日: 東京) を開催し、LCHの症例検討・講演を行った。(参考資料1)
- c) 日本小児血液・がん学会学術集会 (H25年11月29日: 福岡)において、同学会の組織球症委員会と共にワークショップを開催し、LCH患者血清中 osteopontin (OPN)、JLSG-96/02治療研究の長期予後について発表した。
- d) JLSGのホームページで、文献紹介/疾患解説/ガイドライン掲載やセカンドオピニオン案内を行った。(参考資料2)
- e) 総説論文の発表、特異な症例の報告を行った。

### 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)を遂行した (森本、藤本、今村、塩田、工藤、齋藤)

- a) H23年に作成したLCH-12研究計画に基づき、JLSG参加施設の20歳未満の新規に診断された60例のLCHを登録した (H26年3月末時点)。
- b) H21年度に作成した診断ガイドラインに基づき、60例 (H26年3月末時点) の中央病理診断を行い、残余検体(生検組織および血漿)は、国立成育医療研究センターの検体保

存センターで保管した。

- c) 多臓器型と多発骨型に対してはJLSG-02治療研究を改良した治療レジメンにより臨床試験 (UMIN臨床試験ID: 000008067)、H24年6月1日に登録を開始し、44例を登録した (H26年3月末時点)。
- d) 上記の病型は治療を規定せず前向き観察研究を行う。H24年6月1日に登録を開始し、16例を登録した (H26年3月末時点)。
- e) これらのデータセンター業務は、NPO法人臨床研究支援機構(OSCR)に委託し、管理した。

### 3) 成人多臓器型LCHの治療開発の基盤を整備した (東條、森本)

- a) JLSG-02研究の成人LCHのパイロット試験結果を基に、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 (A-LCH-13) 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。研究事務局およびデータセンターはNPO法人日本LCH研究会 (JLSG) に置く。H26年3月末時点で倫理委員会審査中である。
- b) 成人LCHのケースシリーズを論文発表した。

### 4) 治療開発に向けた病態解明を進めた (森本、藤本、東條)

- a) メルケル細胞ポリオーマウイルスDNAが、LCHの病変組織および高リスク患者血清において検出されること見出し、このウイルス感染がLCH発症のトリガーとなる可能性を論文発表した。
- b) 高リスクLCHで血清中osteopontin (OPN) が高値であることを学会発表した。
- c) 未熟樹状細胞が破骨細胞に分化する過程で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論文発表した。
- d) 遺伝子解析について研究代表者施設の承認を得、検体収集を開始した。

### 5) 長期フォローアップ調査を遂行した (塩田、

今村)

1996～2009年にJLSG-96/02治療研究に登録された320例の多病変型LCHのコホートの長期フォローアップ調査を行い学会発表した。調査の回収率は90%、患者のフォローアップ率(2年以内に来院あり)は75%、観察期間の中央値は9年であった。重大な不可逆的病変である、中枢性尿崩症(CDI)を16%(多臓器型23%、単一臓器多発型3%)、中枢神経変性LCH(CNSD-LCH)を6%(多臓器型7%、単一臓器多発型6%)に認めた。昨年度に比べ、CDI・CNSD-LCHともに1%増加し、観察期間の延長とともに発症頻度は増加することが明らかとなった。また、JLSG-96/02治療研究での不可逆的病変の発症率は海外の治療研究より低かった。(参考資料3)

#### 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向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。外来治療が可能なSpecial C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(A-LCH-13)により、多病変型の成人LCHの予後改善が期待される。
- 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、メルケル細胞ポリオーマウイルス感染、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。OPNはLCHの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治療研究登録コホートの追跡調査により、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多病変型成人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) Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, Kuwamoto S, Kato M, Horie Y, Hayashi K, Imamura T, Morimoto A, Imashuku S, Gogusev J, Jaubert F, Takata K, Oka T, Yoshino T. Detection of Merkel cell polyomavirus DNA sequences in peripheral blood and tissues from patients with Langerhans cell histiocytosis. *Hum Pathol.* 2014; 45: 119-126.
- 2) Oh Y, Oh I, Morimoto J, Uede T, Morimoto A. Osteopontin has a crucial role in osteoclast-like multinucleated giant cell formation. *J Cell Biochem.* 2014; 115: 585-595.
- 3) Imashuku S, Shimazaki C, Tojo A, Imamura T, Morimoto A. Management of adult Langerhans cell histiocytosis based on the characteristic clinical features. *World J Hematol.* 2013; 2: 89-98.
- 4) Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Int.* 2014 (印刷中)
- 5) 翁 由紀子, 森本 哲. ランゲルハンス細胞組織球症. *小児外科.* 2013; 45: 1135-1138.
- 6) 石丸 真衣, 宮寄 治, 山田 聖月, 三戸 直美, 岡部 麻里, 北見 昌広, 北村 正幸, 堤 義之, 宮坂 実木子, 野坂 俊介, 塩田 曜子,

小田切 邦雄. 今月の症例 画像診断 ランゲルハンス細胞組織球症. 小児科臨床. 2014; 67: 1-4.

## 2. 学会発表

- 1) Shioda Y, Morimoto A, Imamura T, Kudo K, Imashuku S. Analysis of permanent consequences in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: data of the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. 29th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Washington USA, 2013.
- 2) Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Imashuku S. Analysis of serum osteopontin levels in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. 29th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Washington USA, 2013.
- 3) Ito R, Matsuoka A, Tomii T, Suzuki K, Kitazawa H, Ogura T, Okada M, Horikoshi Y, Kudo K. Pitfalls in the diagnosis of gastrointestinal tract Langerhans cell histiocytosis. 29th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Washington USA, 2013.
- 4) Shioda Y, Morimoto A, Imamura T, Kudo K, Ishii E, Fujimoto J, Horibe K, Bessho F, Tsunematsu Y, Imashuku S. Histiocytosis Analysis of permanent consequences in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: Data of the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. 第55回日本小児血液・がん学会, 福岡, 2013年11月.
- 5) Oh Y, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Imashuku S. High serum osteopontin levels in pediatric patients of Langerhans cell histiocytosis with risk organ involvement. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会. 福岡, 2013年11月.
- 6) 谷口真紀, 塩田曜子, 弦間友紀, 山崎文登, 宇野光昭, 増澤亜紀, 大隅朋生, 寺島慶太, 清谷知賀子, 松本公一, 新関寛徳, 中澤温子, 森 鉄也. 皮膚症状で発症し非典型的な経過を示した小児ランゲルハンス細胞組織球症. 第55回日本小児血液・がん学会, 福岡, 2013年11月.
- 7) 小川礼佳, 吉村 稔, 木澤洋恵, 松林 守, 大

隅朋生, 塩田曜子, 清谷千賀子, 森 鉄也, 中澤温子. ランゲルハンス細胞組織球症の骨髄における非特異的エステラーゼ強陽性細胞の動態. 第60回日本臨床検査医学会, 神戸, 2013年11月

- 8) 塩田曜子. JLSG-96/02の長期フォローアップ. 第37回日本LCH研究会, 東京, 2014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

## 参考資料1

# 第37回 LCH研究会学術集会プログラム

日時： 平成26年3月16日（日）9:30～12:30

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

## I. 事務局報告

座長：工藤 寿子（静岡県立こども病院）

JLSG-96/02 の長期フォローアップ(国立成育医療研究センター 塩田曜子)

研究助成研究課題について(高砂西部病院 今宿晋作)

## I. 一般演題

座長：今村俊彦（京都府立医科大学）

鬼頭敏幸（愛知医科大学）

1. T細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）診断後8か月で発症した治療抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の1例  
埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科 大山 亮ほか
2. 肺多発嚢胞を合併したLCHの2例  
東京大学 小児科 鵜沼麻実子ほか
3. 維持療法中に高度の骨髄抑制をきたし発熱性好中球減少症と脳症を呈した一例  
東京医科歯科大学 小児科 小林千佳ほか
4. 多発する中枢神経病変を認めた disseminated juvenile xanthogranuloma の1例  
京都大学 小児科 甲原貴子ほか
5. 汎下垂体機能不全で発症、頻回再燃により短期記憶障害などの晩期合併症を残した女兒例  
九州大学 小児科 小林賢子ほか
6. 診断までに長期間経過し、中枢性尿崩症のコントロールに難渋した成人ランゲルハンス細胞組織球症の一例  
東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科 小林真之ほか

## II. 特別講演

座長：森本 哲（自治医科大学）

「悪性黒色腫に対する BRAF 遺伝子変異検索の実際と治療法の選択における意義について」

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 山崎直也先生

共催 日本LCH研究会 ・ 株式会社ヤクルト本社

後援 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」（森本班）

## 第 37 回 LCH 研究会学術集会抄録

### 一般演題 1

T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) 診断後 8 か月で発症した治療抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の 1 例

大山 亮 1)、康 勝好 1)、青木孝浩 1)、久保田泰央 1)、森 麻希子 1) 荒川ゆうき 1)、林 真由美 1)、田中裕次郎 2)、川嶋 寛 2)、小熊栄二 3)、岸本宏志 4)、花田良二 1) 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科 1)、小児外科 2)、放射線科 3)、病理診断部 4)

【はじめに】T-ALL に合併した LCH の報告は少なく、その生命予後は明らかではない。今回われわれは、T-ALL 治療中に発症した多臓器型の LCH を経験したので報告する。【症例】4 歳 8 か月女児。3 歳 1 か月時に T-ALL と診断され、JPLSG T-11 研究に登録し HR 群として治療を行った。寛解導入療法後に寛解を確認し治療を継続中であった。治療開始後 8 か月頃より皮下出血を伴う小丘疹を認め、緩徐に増悪傾向となったため、皮膚生検を行い、CD1a、CD100、CD207 陽性、Birbeck 顆粒を認め LCH と診断した。診断時は皮膚に局限していたため T-ALL の治療を優先したが LCH 診断後 2 か月に呼吸障害をきたし緊急入院となった。画像検査で右気胸を認め、甲状腺、肺、脾臓、皮膚、リンパ節に LCH の浸潤を疑わせる結節を認めた。胸腔鏡下に肺生検を行い、皮膚生検と同様の所見が得られ多臓器型の LCH と診断した。また、初発時の T-ALL 細胞と LCH 皮膚検体において同一の TCR 遺伝子再構成パターンを認めた。T-11 研究を中断し、LCH に対して JLSG02 induction A を開始したが、無効であったため Clofarabine (8.2 mg/m<sup>2</sup> 5 日間) による化学療法に変更した。1 コース終了時の画像検査では肺、リンパ節、脾臓の結節は明らかに縮小していたが、2 コース終了時の画像評価では再度リンパ節病変が増大し、以降は増大傾向が続いた。4 コース終了時に血球貪食症候群を合併し、呼吸状態が急速に増悪し LCH 診断後 6 か月で永眠された。御家族の同意を得て行った病理解剖では骨髄中には芽球を認めず、LCH の結節は皮下、甲状腺、食道、肺、心臓、脾臓、小腸と多臓器にわたり浸潤を確認した。【考察】T-ALL に合併した LCH の症例報告は検索しうる範囲で 8 症例あり、長期生存が 4 症例、死亡が 4 症例であった。死亡症例は T-ALL 診断後早期に発症した LCH に多く、本症例のように T-ALL 診断後早期に発症した LCH は標準的な治療に抵抗性を示す可能性があり、今後有効な治療方法の確立が望まれる。

### 一般演題 2

肺多発嚢胞を合併した LCH の 2 例

鵜沼麻実子、加藤元博、樋渡光輝、渡邊健太郎、塩澤亮輔、滝田順子、岡 明 東京大学 小児科

【背景】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は全身の各臓器での発症が知られているが、肺病変は比較的少ない。また、肺病変としては結節性病変が一般的であるが、稀に嚢胞性病変を伴うことが報告されている。しかし、多くは症例報告に留まっており、その臨床経過や予後は明らかになっていない。今回、肺嚢胞を伴った肺 LCH の 2 例を経験したため、その臨床像を報告する。【症例】(症例 1) 4 か月時に皮疹の生検にて LCH と診断された男児。診断時の CT にて肺野に粒状影と胸水貯留を認め、多臓器型と考えられた。化学療法で PR となったが、治療終了後 4 か月時に肺粒状影の病変の増大および多発する嚢胞がみられ、肺生検で LCH 細胞の浸潤を確認した。再度化学療法を行ったが SD であり、以後外来にて経過観察していた。6 歳時に皮膚病変のみ再燃が見られたが化学療法にて軽快した。13 歳時に気胸を発症し、嚢胞部分の生検にて LCH 細胞がみられた。化学療法を行ったが、画像では肺野の結節の縮小が得られたが、嚢胞部分には大きな変化はみられなかった。現在、外来化学療法中である。(症例 2) 15 歳時に気胸を発症し、CT にて多発嚢胞が指摘された女児。生検にて LCH と診断された。病変は肺以外には画像では指摘されず、単独臓器多発病変型と考えられた。現在、入院化学療法を試行中である。【考察】嚢胞を伴う肺 LCH は主に成人で喫煙と関連した病態として報告されていることが多く、小児での報告例はまれであり、嚢胞を形成する病態はまだ明らかになっていない。我々の症例では、最終観察時点では嚢胞に対する治療効果は画像上は乏しいものの、悪化は見られておらず、治療開始後は気胸を起こしていない。今後の長期の経過観察とさらなる症例の蓄積により、臨床像の把握および標準治療の確立や病態の解明が期待される。

### 一般演題 3

維持療法中に高度の骨髄抑制をきたし発熱性好中球減少症と脳症を呈した一例

小林千佳、富澤大輔、宮脇零士、青木由貴、  
今井耕輔、高木正稔、森尾友宏、水谷修紀  
東京医科歯科大学 小児科

【はじめに】6MPは、ALLやLCHの外来維持療法に用いられるが、薬物代謝酵素の遺伝子多型により高度の骨髄抑制を起こす患者がいる。我々は、注意深く容量を調節して治療開始したにもかかわらず、骨髄抑制が進行して重篤な症状を呈したLCHの1例を経験したので報告する。【症例】2歳男児。頭蓋底腫瘍を主病変とするLCH:MM型(骨、皮膚、頸部リンパ節、risk organ陰性)で、JPLSG02のプロトコールで治療を行い、寛解を得た。1年後にMaintenanceC(VBL、PSL、MTX、6MP)を施行したが、汎血球減少を認めたため、6MPを中止して治療継続した。維持療法開始2か月後に再燃を認めたため2CdA/AraC療法を2コース施行し、再度寛解を得た。維持療法を6MP、MTXのみで開始し、2か月かけて6MPを減量調整してMaintenanceCを開始したところ、感冒を契機に骨髄抑制が進行し、発熱性好中球減少症および脳症を呈し、集中治療を要した。【考察】各種検査施行も起因菌や原因ウイルスの同定には至らなかった。6MPによる骨髄抑制(特に1ヶ月にわたる無顆粒球症)に加え、2CdAによりリンパ球の機能低下が遷延していたことが感染の増悪因子となった可能性がある。

### 一般演題 4

多発する中枢神経病変を認めた disseminated juvenile xanthogranuloma の1例

甲原貴子 1)、梅田雄嗣 1)、前田紗耶架 1)、  
才田 聡 1)、加藤 格 1)、平松英文 1)、  
渡邊健一郎 1)、荒川芳輝 2)、平家俊男 1)、  
足立壯一 3)  
京都大学 小児科 1)、脳神経外科 2)、  
人間健康科学 3)

【緒言】下垂体に病変を有する後天性中枢尿崩症の原疾患としては頭蓋咽頭腫や胚細胞腫、ランゲルハンス細胞組織球症が高頻度であるが、稀な原因として非ランゲルハンス性組織球症(non-LCH)が挙げられる。今回、多発する中枢神経病変を認め、皮膚生検から診断に至った disseminated juvenile xanthogranuloma (JXG)の1例を経験したので報告する。

【症例】生来健康な7歳男児。多飲・多尿のため近医を受診し、尿崩症の精査加療目的に当院紹介となった。身体所見上、体幹・四肢に褐色味を帯びた表面平滑、境界明瞭な丘疹が散在し、神経学的には異常を認めなかった。頭部MRIでは下垂体腫瘍とT2WIで小脳・小脳脚・橋にびまん性の淡い高信号域を認めた。AFP、CEA、HCG等の腫瘍マーカーはすべて陰性で、各種画像検査ではその他の臓器浸潤は認めなかった。内分泌学的試験では尿崩症と成長ホルモン(GH)分泌刺激による低GH分泌反応を認めた。中枢神経系病変の生検は侵襲が大きいため皮膚生検を施行し、病理標本では真皮に泡状組織球とTouton型巨細胞を認め、免疫染色では腫瘍細胞はCD68・factor XIIIa陽性、CD1a・Langerin・S100陰性で、JXGと診断した。LCHプロトコールに準じてAra-C、VCR、PSLによる化学療法を開始したが、6週間後には下垂体腫瘍は縮小し、皮疹も消退傾向を認めた。【考察】JXGは主として小児に発症し、皮膚樹状細胞を起源とするnon-LCHの一つである。自然退縮する皮膚病変のみを有する典型例とは異なり、皮膚以外の臓器に発生するdisseminated JXGでは予後不良な症例もあり、化学療法が施行される場合が多い。多発性CNS病変を有するJXG症例の報告は非常に稀であるが、本例ではLCH型の化学療法が有効であった。

## 一般演題 5

汎下垂体機能不全で発症、頻回再燃により短期記憶障害などの晩期合併症を残した女児例

小林賢子、古賀友紀、住江愛子、井原健二、  
實藤雅文、大場詩子、小野宏彰、中島健太郎、  
高田英俊、原 寿郎  
九州大学 小児科

症例は現在 21 歳の女性。13 歳 9 か月時に頭痛、発熱、皮疹、多飲多尿が出現、皮膚生検にて LCH と診断。頭部 MRI で視床下部に腫瘤を認め、多臓器型と判断し JLSG02 にて多剤併用化学療法を施行。尿崩症、副腎不全（コルチゾール：1.2  $\mu$ g/dL）、甲状腺機能低下（TRH 試験にて遷延反応）に対しホルモン補充療法を開始。14 歳 6 か月時、腫瘤再増大を認め、再寛解導入療法を開始したが、Posterior reversible encephalopathy syndrome を発症、家族の希望で治療中断。直後より発熱、過眠および視床下部腫瘤再増大に伴う短期記憶障害（MMSE 19/30）が出現した。治療を再開したが PSL 減量とともに再燃、放射線療法（視床下部腫瘤に対し 21Gy）を必要とした。その後、ステロイド性骨壊死、睡眠時無呼吸症候群、原発性無月経を認め、在宅 BiPAP 導入、カウフマン療法を開始。以後も再燃を繰り返したため 20 歳に至るまで治療を継続、治療終了後より重症型成人 GH 分泌不全症に対してホルモン補充療法を開始した。現在、再燃を認めていないが、汎下垂体機能不全に対するホルモン補充療法継続、短期記憶障害による就業の制約を余儀なくされているのが現状である。年長児に発症する LCH は 99% が寛解し多臓器型でも 80% 以上寛解が得られるが、再燃率は高い。本症例においても数年にわたり複数回の再燃を認め、原疾患悪化に伴う不可逆性の合併症～汎下垂体機能不全、短期記憶障害～を残した。専門各科（小児がん、小児内分泌、小児神経、婦人科など）による診療の他、コメディカルの協力およびさまざまな社会資源の利用を必要としている。晩期合併症の発生率は再燃例で著明に高く、特に中枢神経系、内分泌系の障害は患者の QOL を著しく下げるため、再燃率を下げる治療の工夫が今後の課題である。

## 一般演題 6

診断までに長期間経過し、中枢性尿崩症のコントロールに難渋した成人ランゲルハンス細胞組織球症の一例

小林真之、川俣豊隆、大野伸広、内丸 薫、  
東條有伸  
東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科

症例は 37 歳女性。2003 年より未妊娠にも関わらず乳汁分泌が断続的に出現した。2007 年 4 月に第 1 子を出産したが断乳後も長く無月経が続き、精査にて高 PRL 血症と診断され、ブロモクリプチン加療にて月経は回復した。2010 年 8 月多尿が出現し、頭部 MRI にて中枢性尿崩症と診断され、DDAVP 点鼻が開始された。2011 年 4 月には倦怠感が出現し、CRH 負荷試験にて視床下部性副腎不全と診断され、ヒドロコルチゾン内服が開始された。同年 11 月には甲状腺機能低下症を指摘され、造影 MRI にて視床下部に腫瘤が確認された。2012 年 4 月に他院脳外科にて開頭生検を施行されたが、病理組織診で有意な所見を認めず下垂体炎との診断でステロイドパルス療法を施行された。同年 6 月末に病理組織の免疫染色にてランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の診断がついた。病変はステロイド投与にて一過性に縮小したが、すぐに増大傾向に転じ、意識レベルも低下したため 2013 年 10 月に当院へ転院となった。JLSG special C レジメンにて治療を開始したが、2 コース後に治療抵抗性と判断して 2-CdA の単剤投与に変更した。その後、腫瘍は縮小傾向となり、意識レベルも改善したため、2-CdA は 5 コースで終了とした。入院当初より中枢性尿崩症のコントロールに難渋し、繰り返す高 Na 血症と発熱のエピソードに点鼻 DDAVP の微量調整で対応したが、意識レベルの改善に伴いコントロール可能となったため 2013 年 7 月に退院となった。しかし、まもなく高 Na 血症と意識レベルの低下により再入院した後 DDAVP 内服に変更し、同年 10 月に退院となった。現在外来通院中である。成人 LCH は、稀少故に医療者側の認識が十分でなく診断までに長期間を要し、本例のように治療開始時に病勢が進行している場合が多い。当院での成人 LCH 例の治療経験と文献的考察を交え報告する。

## 特別講演

悪性黒色腫に対する BRAF 遺伝子変異検索の実際と治療法の選択における意義について

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 山崎直也

日本で悪性黒色腫に使われる代表的な抗がん剤は DTIC (ダカルバジン) である。1970 年代にはすでに悪性黒色腫の治療薬として使われていた古い薬剤で奏効率は 7-12%程度、完全奏効率は 5%未満である。今までに数多くの薬物療法が考案されたが、2010 年以前には DTIC 単剤との第 III 相試験によって survival benefit の認められた方法はひとつもなかった。このようにおよそ 40 年にわたって進歩のなかった悪性黒色腫の薬物療法であるが、近年開発された分子標的薬 vemurafenib は DTIC との比較で有意な有効性を示し 2011 年米国 FDA において悪性黒色腫の新規治療薬として承認され、現在米国及び EU における悪性黒色腫標準治療薬のひとつである。

BRAF タンパク質は「RAS-RAF 伝達系」の重要な構成要素で、BRAF 変異により伝達系が常時活性化された状態になると腫瘍細胞の増殖は制御不能となる。Vemurafenib はこの変異型 BRAF、特に BRAFv600 キナーゼに対し高い選択性を持って阻害することにより癌細胞の増殖抑制やアポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。BRAF 遺伝子変異は BRAFv600E への変異が最も多く白色人種の転移性悪性黒色腫の 50-60%、日本人では 30%程度にみられると報告されている。

Dabrafenib は vemurafenib 同様 BRAF 阻害剤であるが BRAFv600E に加えて BRAFv600K 変異も対象として開発され 2013 年には新たに FDA において MEK 阻害剤 trametinib とともに悪性黒色腫に対する治療薬として認可された。

悪性黒色腫の標的とすべきシグナル伝達経路において BRAF 変異は代表的な driver mutation と考えられ、この他にも BRAF 変異を標的とした薬剤が開発されているが、現時点でわが国で投与できるものはひとつもなく、今後 drug lag の解消をめざし、日本でも一日も早く欧米と同様の治療を可能にすることが必要である。

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

### 第22回 最新学術情報(2013. 10)

#### 1) 「BRAFのV600E変異のある治療抵抗性の多臓器型 Erdheim-Chester 病と LCH に対する vemurafenib の劇的な効果」

Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation.

Haroche J, et al. Blood. 2013 Feb 28;121(9):1495-500.

組織球症は非常に様々な予後を示す原因不明の稀な疾患である。BRAF遺伝子の機能獲得変異であるV600E変異は、LCHの57%、Erdheim-Chester病(ECD)の54%に認められるが、他の組織球症にはみられない。メラノーマにおいては、変異BRAFの阻害剤(vemurafenib)による標的療法で生存率は向上する。BRAF遺伝子のV600E変異のある治療抵抗性の、多臓器型ECD 3例、皮膚とリンパ節病変のあるLCH 2例に対するvemurafenib治療について報告する。臨床的、生物学的(CRP値)、組織学的(皮膚生検)、形態学的(PET、CT、MRI)に患者を評価した。全例において、vemurafenib治療により、迅速に明らかな臨床的および生物学的効果が得られ、治療開始1か月後のPET/CT/MRI検査により腫瘍の縮小がみられた。1例目では、治療開始後1~4か月の間でPET所見はどんどん改善した。依然として疾患活動性は残っているが、4か月の経過観察の間、治療効果は持続した。新たに承認されたBRAF阻害剤であるvemurafenibによる治療は、重症で治療抵抗性のBRAF V600E変異のある組織球症に対して、特に生命にかかわる病状では考慮されるべきである。

#### 2) 「IL-17A受容体の発現はLCHの病型により異なる：IL-17A論争を解決する可能性」

IL-17A receptor expression differs between subclasses of Langerhans cell histiocytosis, which might settle the IL-17A controversy.

Murakami I, et al. Virchows Arch. 2013 Feb;462(2):219-28.

LCHは、異常なランゲルハンス細胞様細胞と他のリンパ系細胞からなる増殖性疾患である。LCHは多臓器(MS)型または単一臓器(SS)型

を呈する。現在、これらの病型を決定づける病因や因子は解明されていない。IL-17A自己分泌モデルとIL-17Aを標的とした治療が提唱されたが、それらは多くの論争を生み出している。提唱者らは、血清IL-17A値がLCHで高いことを示したが、血清IL-17A値よりもin vitroでのIL-17A依存性の細胞融合度がLCHの重症度と相関するとした(すなわちIL-17Aパラドックス)。それとは対照的に、他の研究者はIL-17A自己分泌モデルを検証できなかった。よって、IL-17A論争がはじまり、まだ続いている。我々は、IL-17A受容体(IL-17RA)発現レベルという新たな視点から、このIL-17A論争とパラドックスに取り組んだ。免疫蛍光法によるIL-17RA蛋白の発現レベルは、MS型(n=10)ではSS型(n=9)より高値であった(p=0.041)。GSE16395 mRNAデータの再解析によりこのことを再確認した。血清IL-17A値は、LCH患者(n=38)では対照(n=20)より高値(p=0.005)であったが、LCHの病型間での差はなかった。我々は、IL-17Aの内分泌モデルを提唱し、IL-17RAの発現レベルの差がLCHの病型の決定に重要であると強く主張する。IL-17RAのデータにより、IL-17A論争とIL-17Aパラドックスは解決するだろうと思う。MS型LCHに対して、IL-17RAを標的とした治療法は可能性がある。

#### 3) 「日本LCH研究会によるSpecial C療法で治療された多病変型成人LCHの治療転帰」

Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. Morimoto A, et al. Int J Hematol. 2013 Jan;97(1):103-8.

成人LCHに対する効果的な全身療法に関する情報はほとんどない。日本LCH研究会では、成人LCHに対し通院治療が可能な治療法を計画した。生検により組織診断された計14例の多病変型の成人LCH(年齢中央値43歳、範囲20-70歳)が登録された。以前に、LCHに対する化学療法を受けていた例はなかった。4例は単一臓器型(SS)、10例は多臓器型(MS)であった。全例が、ビンブラスチン/プレドニゾロンとメトトレキサートの2週毎交互に、6-メルカプトプリン連日内服を加えた36週間の治療、Special Cレジメンで治療された。この治療の

終了時点で、SS型は全例で活動性病変がなくなり、MS型は10例中6例に治療効果（2例は活動性病変消失、4例は部分反応）があった。最終観察時点（中央値34か月）で、11例が生存（8例は活動性病変消失、3例は活動性病変あり）していた。死亡例した3例のうち、1例はSpecial C療法中に出血により、2例はSpecial C療法以降の治療中に感染症により死亡した。症例数が少ないという限界はあるが、この通院型の治療法は成人LCHに対し有効と考えられる。特に多病変SS型で有効であるが、MS型でも半数に対しては有効である。

#### 4) 「NotchはLCHで活性化しており、樹状細胞に特徴的な機能を付与する」

Notch is active in Langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells.  
Hutter C, et al. Blood. 2012 Dec 20;120(26):5199-208.

LCHは、ランゲルハンス細胞様樹状細胞が増殖する謎の疾患である。本研究では、LCH細胞が形質細胞様樹状細胞や骨髄樹状細胞だけではなく表皮ランゲルハンス細胞とも異なる特有の転写プロファイルを示し、独特な樹状細胞の特性があることを明らかにした。NotchリガンドであるJAG2は単離したLCH細胞および組織中のLCH細胞にのみ発現し、LCH細胞はNotchリガンドとその受容体の両者を発現する唯一の樹状細胞であることが分子解析によって明らかになった。さらに、JAG2のシグナルは単球由来樹状細胞にLCH細胞の鍵となるマーカーを誘導することがわかった。このことは、LCH発症におけるNotchシグナル伝達の機能的役割を示唆している。JAG2はまた、LCH病変において高発現し、LCH病変での組織破壊に関与するMMP-1とMMP-12の発現を誘導した。この誘導は、樹状細胞には生じたが、単球にはおこらなかった。本研究の結果は、JAG2を介したNotch活性化によりLCHの表現型と機能的特徴が樹状細胞にもたらされることを示唆しており、Notchシグナルの阻害はLCHの魅力的な治療戦略かもしれない。

#### 5) 「LCHの探索的疫学調査」

An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis.  
Venkatramani R, et al. Pediatr Blood Cancer. 2012 Dec 15;59(7):1324-6.

ロサンゼルスで主にヒスパニック系の人種に潜在的に存在する、LCHに関連する危険因子を検討した。60例の小児LCHと、150例のランダムに選択された対照患者から聞き取り調査を

行った。甲状腺疾患の家族歴、家族の中での喫煙者、妊娠中の母親の問題、農薬暴露については、LCH群と対照群の間に統計的に有意な差は認めなかった。LCH例には、がんの家族歴（OR 2.5）、乳児期の感染症既往（OR 2.76）、職業による親の金属や花崗岩、木材粉塵の暴露（OR 2.48）がより多かった。

#### 6) 「皮膚病変が初発症状の成人LCH：二次性血液悪性腫瘍が高頻度である」

Langerhans cell histiocytosis first presenting in the skin in adults: frequent association with a second haematological malignancy.  
Edelbroek JR, et al. Br J Dermatol. 2012 Dec;167(6):1287-94.

【背景】成人LCHの初発症状が皮膚病変であることはまれである。病期決定や治療、経過観察のためのガイドラインは確立していない。

【目的】皮膚病変が初発症状の成人LCHにおいて、病期のより良い決定法、治療成績と臨床経過を明らかにする。【方法】オランダ皮膚リンパ腫グループの5つのセンターの、皮膚病変を初発症状とする成人LCH患者18例を解析した。診療記録と皮膚の生検標本を検討し、追跡データを得た。皮膚が初発症状の成人LCHに関する文献検索を行った。【結果】十分に病期検索がされた16例中3例で、皮膚以外の病変が見つかった。1例は骨融解病変があり組織学的にLCHと確認され、2例に骨髄異形成症候群がみつかった。経過観察中、18例中2例に皮膚以外のLCH病変が出現した。5例が二次性悪性血液腫瘍を発症し、2例が（骨髄）単球性白血病、1例が組織球性肉腫、1例がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、1例が末梢性T細胞リンパ腫であった。文献検索では、LCH診断の前後に、二次性悪性血液腫瘍と診断された成人例が6例あった。【結論】本研究の結果は、皮膚病変を呈する成人LCH患者は二次性悪性血液腫瘍を発症するリスクが高いことを示唆している。したがって、このような症例においては、発症時の詳細な病期検索と長期経過観察が必要である。

#### 7) 「LCHに対するチロシンキナーゼ阻害剤の可能性を探るための免疫組織化学的および分子細胞遺伝学的評価」

Immunohistochemical and molecular cytogenetic evaluation of potential targets for tyrosine kinase inhibitors in Langerhans cell histiocytosis.  
Caponetti GC, et al. Hum Pathol. 2012 Dec;43(12):2223-8.



LCHは、樹状細胞の一種であるランゲルハンス細胞の異常によるまれな疾患で、病因は明らかではない。LCH患者に対する従来の治療法は、通常は有効であるが、一部の患者は治療抵抗性であったり治療毒性が出現したりする。よって、新たな治療法の開発が必要である。最近、LCHのいくつかの例では、免疫組織化学によって血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)  $\alpha$  および  $\beta$  あるいはc-KITの発現が確認され、これらの患者の一部はメシル酸イマチニブに対する治療効果が認められたと報告されている。PDGFR  $\alpha$  または  $\beta$  遺伝子再構成を持つ他の血液疾患でも、メシル酸イマチニブの効果がある。本研究の目的は、LCHにおいて免疫組織化学と分子マーカーを評価し、チロシンキナーゼ阻害剤で治療可能な例を見出すことである。14例のLCHのホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を検索した。対照として、炎症性皮膚炎 (n=5) および皮膚病性リンパ節炎 (n=7) を用いた。S100、CD1a、c-KIT、およびPDGFR  $\alpha$  と  $\beta$  の免疫組織化学染色を行った。PDGFR  $\alpha$  と  $\beta$  の遺伝子再配列を検出するため、FISH解析も実施した。14例のLCHのうち4例 (35.0%) が、PDGF  $\alpha$  陽性であったが、残り10例とすべての対照例では陰性または弱陽性であった。PDGF  $\beta$  およびc-KITは陰性で全例で陰性であった。FISH解析は、DNAが良好であった8例すべてで陰性であった。PDGF  $\alpha$  が発現していることから、LCHの症例の一部はチロシンキナーゼ阻害剤で治療できる可能性を示唆している。LCHに対するチロシンキナーゼ阻害剤の臨床試験を行う価値があり、これらのマーカーを評価すべきである。

#### 8) 「LCHにおけるgelsolinとMMP-12の予後に対する意義」

Prognostic significance of gelsolin and MMP12 in Langerhans cell histiocytosis.  
Seo JJ, et al. Korean J Hematol. 2012 Dec;47(4):267-72.

【背景】gelsolinとMMP-12は、LCHで発現していると報告されていたが、発現の臨床的意義は不明である。LCHと診断された患者の臨床症状とこれらの蛋白質の関連を検討した。【方法】LCHと診断され1998から2008年の間に経過観察されている患者の臨床データを後方視的に分析した。ホルマリン固定パラフィン包埋標本を使用し、gelsolinとMMP-12の免疫組織化学染色を行った。これらのタンパク質の発現レベルとLCHの臨床的特徴との関連を分析した。【結果】臨床症状とCD1a陽性に基いてLCHと診断された36例 (男性20例、女性16例) において、免疫組織化学染色が可能であった。

患者年齢の中央値は62か月 (範囲: 5-207) であった。gelsolinの発現はさまざまで、17例 (47.2%) で高発現、11例 (30.6%) で低発現、8例 (22.2%) では発現を認めなかった。統計的に有意ではなかったものの、gelsolin高発現の群は多臓器型とリスク臓器浸潤が多い傾向があった。MMP-12の発現は7例 (19.4%) に認め、MMP-12陰性群と比較し、多臓器型が多く ( $p=0.018$ )、無イベント生存率が低かった ( $p=0.002$ )。【結論】gelsolinとMMP-12の発現は、LCHの臨床経過と関連する可能性があり、特にMMP-12の発現はLCHの重症度と関連する可能性がある。LCHの病因におけるgelsolinとMMP-12の役割と意義を明らかにするために、大きな集団でのさらなる研究が必要である。

#### 9) 「体外受精により1982年から2005年に生まれた小児におけるLCH」

Langerhans cell histiocytosis in children born 1982-2005 after in vitro fertilization.

Akefeldt SO, et al. Acta Paediatr. 2012 Nov;101(11):1151-5.

【目的】体外受精に関するデータを含んだ医学出生記録とスウェーデンのがん登録を用いた、最近のスウェーデンの研究では、1982から2005年に体外受精で出生した小児においてLCHの発症頻度が増加すると報告された。ここでは、この集団において、LCHの診断を確認し、LCHのいずれの病型が特に多いのかを調べた。

【方法】体外受精で出生したすべての小児LCHの医療記録を取得し、LCHの診断が正しいかどうか確かめた。疾患の特性を、ストックホルムにおける1992から2001年にLCHと診断された小児のデータと比較した。【結果】体外受精で出生した7例のLCH例を確認したが、すべて2002年以前に出生していた。これらの小児例の病型は、軽症ではなかった。体外受精で出生した群のLCH発症のオッズ比は、ストックホルムの1992-2001年の小児と比較し、全体で3.2 (95%信頼区間: 1.4-7.3)、2002年以前に生まれた小児では5.2 (95%信頼区間: 2.3-11.9) であった。【結論】LCHの発症頻度は、2002年以前に体外受精後に生まれた小児では高かった。これらの例では、病型は軽症ではなかった。これらの知見は、LCHの病因を理解するために重要かもしれない。その次世代において体外受精とLCH発症の関連性を明らかにするための研究が望まれる。

#### 10) 「ランゲルハンス細胞組織球症の患者におけるF-18フルオロデオキシグルコースの陽電子放射断層撮影/コンピュータ断層撮影の有

## 用性」

The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Langerhans cell histiocytosis.

Lee HJ, et al. Ann Nucl Med. 2012 Nov;26(9):730-7.

【目的】LCHは、自然軽快するものから急速に進展し死に至る例まで臨床経過はさまざま、非可逆的な障害を伴うこともある。F-18 FDG PET / CTは、LCH患者の評価に使用されている。しかし、その臨床的意義は、LCHの発生率が非常に低いため、よく解明されていない。本研究の目的は、LCH患者におけるF-18 FDG PET / CTの臨床的有用性を評価することである。

【方法】病理組織学的にLCHと診断された12例（平均年齢 $17.8 \pm 17.9$ 歳、小児7例、成人5例）のデータベースを後方視的に検討した。2例は治療前後で、6例は治療前のみ、4例は治療後にみに、F-18 FDG PET / CT検査を受けていた。

【結果】9例（75.0%）が単一臓器型（単独病変と多病変を含む）、3例（25.0%）が多臓器型であった。治療前のSUV（max）は、多臓器型または単一臓器多発型では、単一臓器単独病変型に比べ有意に高かった（ $3.29 \pm 2.52$  vs.  $1.63 \pm 0.52$ ,  $p = 0.025$ ）。1例はリスク臓器（肺および造血器）浸潤陽性の多臓器型であった。2例において、従来の画像診断法で検出できない活動性LCH病変がF-18 FDG PET / CTによって判明した。F-18 FDG PET / CTによる経過観察で、2例が寛解維持、2例が再燃と判定された。【結論】本研究の結果から、F-18 FDG PET / CTは、LCH患者において、活動性病変の検出、病型の判定、治療反応の評価、再燃病変の検出に有用であることが示唆される。

## 第23回 最新学術情報(2013.12)

### 1) 「LCH：2003から12年の韓国の三次病院での後方視的分析」

Langerhans cell histiocytosis: a retrospective analysis in a Korean tertiary hospital from 2003 to 2012.

Kwon SH, et al. J Dermatol. 2013 Oct;40(10):824-8.

LCHの疫学調査は、その希少性と病変が多臓器におよぶために難しい。本研究の目的は、臨床データセンター（CDW）を介して、LCHの疫学的特徴を明らかにすることである。2003から12年の間の三次紹介病院のすべての部門から得た30例のLCH患者の臨床データを、CDWを検索することにより、後方視的に分析した。

男女比は2.8:1であった。発症年齢は生後7日から57歳（中央値13歳）であった。このうち、36.7%は10歳未満で初発症状があった。診断時の浸潤臓器は、骨（66.7%）、皮膚（16.7%）、肺（13.3%）、リンパ節（3.3%）であった。皮膚病変と骨病変の多臓器型が1例あり、全30例で31病変があった。単一臓器型（96.7%）のうち、69.0%は骨病変であった。この研究は、CDWを介して三次病院のすべての部門からのLCH症例の臨床的特徴を明らかにしており、希少疾患の新しい疫学的アプローチとしてCDWの潜在的な役割を示している。

### 2) 「小児LCHにおけるVEGFおよびp53バイオマーカー」

VEGF and p53 biomarkers in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis.

Mehrazma M, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2013 Oct;35(7):e292-5.

【背景】LCHは、樹状ランゲルハンス細胞が異常に集積する稀な疾患である。限局性病変（単一臓器）型では、自然治癒することもあるが、多臓器型では、1/3の例は臓器障害をきたし予後不良である。LCHの病因におけるp53および血管内皮増殖因子（VEGF）の役割を検討し、疾患の程度とのそれらの関連について調べることが本研究の目的である。【症例と方法】LCHと確定診断された、26例から得た生検標本でp53およびVEGFの免疫組織化学染色をおこなった。【結果】男性13例、女性13例であった。発症時年齢は2か月から18歳（平均41.9か月）であった。多臓器型が61%（男児8例、女児8例）であった。多臓器型の例は単一臓器型の例よりも年長であった。p53タンパクは92%の例で検出され、一方、VEGFは61.5%の例に発現し多くは多臓器型であった。【結論】このことから、血管新生因子は、LCHの臨床病態に関連し、予後や治療に重要である可能性がある。しかし、より多くの症例でのさらなる研究が必要である。

### 3) 「脊椎LCH：小児と青年、成人における臨床像、画像、診断の比較研究」

Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults.

Huang WD, et al. Spine J. 2013 Sep;13(9):1108-17.

【背景】脊椎LCHに関する文献は今までに多数あるが、ほとんどはその管理法について記載されている。小児、青年、成人における脊椎

LCHの臨床的およびX線像の違いについて記載した文献はない。【目的】誤診を避けるために、小児、青年、成人における脊椎LCHの臨床像と画像の違いを総括し強調することである。

【研究デザイン】脊椎LCHの小児および成人の後方視的研究。【症例】当施設で治療を受けた連続した症例。【評価方法】疼痛の視覚的アナログ尺度、神経学的状態のためのフランケル尺度、画像としてX線、CTおよびMRI。【方法】1996年から2010年の間に当施設で組織学的に診断された脊椎LCH、76例が治療を受けた。病理学的および/または放射線学的に、脊椎病変のある症例のみを抽出した。年齢に基づいて、2つのグループに分けた。グループIは小児および青年（18歳未満、40例）で、グループIIは成人（18歳以上、36例）である。年齢、性別、臨床症状、画像、および診断について解析した。病理学的診断は、病変部位の針生検または開放生検により行った。【結果】76例のうち男性55例、女性21例（男女比 2.62 : 1）であった。頸や背部も痛みは、全例において見られる最も一般的な症状で、一部の患者では唯一の症状であった。脊椎の可動制限は、痛みに次いで多い症状であった。37例に神経症状が見られた。成人例のほうが神経症状は多かった（ $p < 0.005$ ）。病変の分布は、頸椎が最も多く、次いで胸椎、腰仙椎であった。脊椎LCHの小児および青年例の単純X線画像では、多くは典型的な扁平椎の所見が見られたが、成人例では典型的所見ではなく様々な程度の脊椎圧潰を示した。2グループ間のCTスキヤンの画像は類似し、全例で椎体および/または後部の溶解性病変がみられた。グループIで病変は、MRI T1強調画像で、15例で低信号、25例で等信号であった。MRI T2強調画像で、19例は中等度から軽度高信号、残りの例は高信号であった。グループIIでは、T1強調画像で、29例は低信号、7例は等信号、T2強調画像で全例は高信号であった。傍脊椎軟組織腫瘍を、グループIの28例、グループIIの23例で認めた。グループIの15例、グループIIの23例に硬膜外脊髄圧迫を認めた。オーバースリーブ様またはダンベルサインは、グループIの21例にみられたが、グループIIでは4例のみであった。【結論】脊椎LCHの最も一般的な臨床症状は、頸や背部の痛み、次いで脊椎の可動制限、神経症状、変形である。神経症状は成人例に多くみられる。扁平椎は小児および青年例の典型的な画像所見であるが、成人ではまれである。CTは、脊椎病変の解剖学的な特徴を描出するのに最もよい方法であり、MRIは骨髄や軟部組織を描出するのに最適である。MRIでのオーバースリーブ様変化は、小児や青年では、

脊椎LCHだけでなく扁平椎の特徴かもしれない。治療戦略を決定する前に、CTガイド下の針生検を実施すべきである。

#### 4) 「眼窩のLCH」

Langerhans cell histiocytosis of the orbit. Kiratli H, et al. Eur J Ophthalmol. 2013 Jul-Aug;23(4):578-83.

【目的】LCHの管理には議論の余地がある。本研究では、我々の臨床経験と眼窩のLCHの治療成績を評価した。【方法】生検で確定診断された連続した17例の眼窩LCHの後方視的、非比較介入のケースシリーズ。主要評価項目は、手術と化学療法への反応性、尿崩症の発症。

【結果】13例（76.5%）が男性で、診断時年齢は2-39歳（平均10.7歳）であった。最も頻度の高い症状は眼球突出（8例）、次いで上眼瞼浮腫（4例）であった。5例に痛みを、6例に眼周囲発赤を認めた。外傷の既往のある例はなかった。前頭骨浸潤が最も多く16例に、次いで頬骨浸潤を9例に認めた。また、5例には頭蓋冠、大腿骨、顔面骨、側頭骨および頭頂骨に病変があった。多臓器に病変のある例なかった。10例は、残存病変が多い（5例）、多発骨病変がある（5例）ために、ビンブラスチン（0.2 mg/kg、6-12か月）の化学療法を受けた。4例は肉眼的に腫瘍の完全除去ができた。単一骨病変で限局性の眼窩前部の軟部組織腫瘍のある3例は副腎皮質ステロイドの全身投与（40mg/m<sup>2</sup>/日、6-10週間）を受けた。観察期間の中央値46か月で、尿崩症を発症した例はなかった。【結論】肉眼的に完全切除できた単一腫瘍の例はそれ以上の治療を必要としないかもしれない。腫瘍切除が不完全または多発骨病変があるためビンブラスチンによる化学療法を受けた例の3年時点の無再燃生存率は90%であった。

#### 5) 「頭蓋冠の孤発性LCHの非手術管理」

Nonoperative management of solitary eosinophilic granulomas of the calvaria. De Angulo G, et al. J Neurosurg Pediatr. 2013 Jul;12(1):1-5.

【目的】頭蓋冠の孤発性のLCHは最も一般的には、外科的切除で治療されている。多くの孤発性LCHは治療せずに改善し、経過観察が合理的な治療選択肢であるという仮説を検証するため、本研究を行った。【方法】診療録から14例の孤発性の頭蓋冠LCHを見つけ出した。6例は、家族および/または神経外科医の方針により切除を受けた。他の8例は、非手術管理（意図的な観察）を選択した。これら8例の臨床経過と画像結果を報告する。【結果】8例中1例

は、病変のわずかな拡大と痛みの悪化のために2か月後に手術を受けた。観察期間6-19か月（中央値12か月）で、他の症例はいずれも手術を必要としなかった。これらの7例中5例は、発症時に痛みがあった。これら5例ともに痛みは完全に消失した。残り2例は無症状であった。触知可能な軟部組織の病変が7例にみられ、全例で完全に消失した。5例で放射線学的に病変は完全に消失し、残る2例はほぼ完全に消失した。【結論】孤発性の頭蓋冠LCHの無治療での経過観察は安全かつ合理的な手段であり、それによって不必要な外科的介入を避けられるかもしれない。

#### 6) 「治療延長により多臓器型LCHの転帰を改善する」

Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Gadner H, et al. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5006-14.

最適な治療が明らかでない多臓器型LCHに対する、リスク層別化治療、治療強化、治療期間延長の効果をLCH-IIIにより検証した。リスク臓器浸潤の有無（浸潤ありを高リスク、浸潤なしを低リスク）により層別化し、400例以上を無作為割り付けした。高リスク群は、6週間のビンブラスチン+プレドニゾロン（アームA）またはビンブラスチン+プレドニゾロン+メトトレキサート（アームB）に無作為割り付けし、1または2コース治療した。治療反応があった例は、同じ薬剤の組み合わせに6-メルカプトプリンを加えた維持療法を行い、総治療期間は12か月とした。6/12週時点での反応率（平均71%）、5年生存率（84%）、5年再燃率（27%）は、両群で差はなかった。注目すべきことに、過去の臨床試験と比較すると、同じリスク分類の高リスク群において、過去の6か月間治療のLCH-IとLCH-IIに比べ、生存率は良好（LCH-I 62%、LCH-II 69%、 $p < 0.001$ ）で、再燃率は低かった（LCH-I 55%、LCH-II 44%、 $p < 0.001$ ）。低リスク群はビンブラスチン+プレドニゾンでずっと治療を受けた。6週時点で治療反応のあった例は、総治療期間6か月または12か月に無作為割り付けした。5年間の再燃率は、12か月のアームD（37%）のほうが6か月間のアームC（54%）に比べて有意に低く（ $p=0.03$ ）、また、6か月治療のLCH-I（52%）およびLCH-II（48%）に比べても有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。このように、LCH-IIIでは、治療期間の延長により低リスク群の再燃率は減少し、高リスク群ではメトトレキサートの有益性はなかったが、生存率と再燃率は過去の臨床試験より改善し

た。（臨床試験番号 NCT00276757  
www.ClinicalTrials.gov）

#### 7) 「成人LCHに対するクラドリビン（2-CdA）による第一線化学療法：単一施設の7例の経験」

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases. Adam Z, et al. Acta Oncol. 2013 Jun;52(5):994-1001.

【背景】成人LCHは、多様な臨床症状を呈し、従来の治療法に対する成績は一貫してない、まれな疾患である。クラドリビン（2-CdA）の有効性は、再発した多病変多臓器型において示されてきた。この後方視的研究では、第一線化学療法としての2-CdA療法を解析する。

【症例と方法】生検によりLCHと診断された7例の男性（多臓器型6例、多病変型1例）が、2-CdA療法（5mg/m<sup>2</sup>（5例は皮下注、2例は2時間静注）の用量で5日間、4週毎）を4-6コース（中央値4コース）を受けた。2例では、シクロホスファミド（300 mg静注を5日間）と副腎皮質ホルモン（デキサメタゾン24mg経口またはメチルプレドニゾロン250mg静注5日間）を2-CdAのコースに併用、2例では放射線療法（皮膚と骨病変に20Gy）、1例では皮膚病変に対する光化学療法（PUVA療法）で治療を強化した。

【結果】全例に臨床効果が得られ、ポジトロン放出断層撮影（PET）によって確認された。下垂体浸潤を伴う2例を含む6例（86%）に、長期寛解が得られた（観察期間15-94か月（中央値37か月）、 $49.8 \pm 35.2\%$ ）。1例は、侵襲性の早期再燃をきたし、さらなる治療を必要とした。治療関連毒性は、白血球減少を主とする一時的な骨髄抑制であった。グレード3のリンパ球減少が5例（71%）、グレード3の好中球減少症が1例（14%）にみられた。【結論】2-CdAは、単剤あるいは細胞増殖抑制性のあるアルキル化剤と副腎皮質ホルモンとの組み合わせで、多臓器型や侵襲性の多病変型の成人LCHに対して、毒性が低い有効な治療選択肢である。

#### 8) 「肺LCH：次世代シーケンシングを用いた多発病変のBRAF V600E変異の頻度は一致する」

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant occurrence of BRAF V600E mutations.

Yousem SA, et al. Chest. 2013 Jun;143