

201324114B

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24-25年度 総合研究報告書

研究代表者 森本 哲

平成26(2014)年 4月

目 次

I. 総合研究報告	-----	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	-----	9
1. 第9回LCH全国患者会プログラム		9
2. 第35回・37回日本LCH研究会学術集会プログラム、抄録		10
3. JLSG-02臨床試験の成績		20
4. 最新学術情報(第20回~23回)		23
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		36
6. JLSG-96/02登録コホートの長期フォローアップ		47
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	53

I. 総合研究報告書

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、IL-17および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例の長期フォローアップ調査によって、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>) と共に全国患者会の開催などを通し、医療相談・疾患解説などを行う。
- 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.jpplsg.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患者会と共に、第9回全国患者会 (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) JLSGと共に学術集会 (H24年10月20日：京都 (参加医師16名)、H25年3月17日：東京 (参加医師46名)、H25年11月30日：福岡 (参加医師15名)、H26年3月16日：東京 (参加医師55名)) を開催し、LCHの症例検討・講演を行った。(参考資料2)
- c) 第54回と55回の日本小児血液・がん学会学術集会において同学会に組織球症委員会と共にワークショップを開催 (H24年11月30日：横浜、H25年11月29日：福岡) し、JLSG-02臨床試験の成績 (参考資料3)、再発LCHの治療経過、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) 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～23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、JPLSG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研究に登録された成人LCHのパイロット試験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) 上記の結果を基に、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 (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。(参考資料5)
- c) 成人LCHのケースシリーズを論文発表した (研究成果の別刷: Imashuku S, Tojo A, Imamura T, Morimoto A, et al. World J Hematol. 2013)。

4) 治療開発に向けた病態解明を進めた (森本、

藤本、東條)

- a) 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)。
- b) 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(研究成果の別刷:Murakami I, Imamura T, Morimoto A, et al. Hum Pathol. 2014)。
- c) 高リスクLCHで血清中osteoponchin(OPN)が高値であることを見出した。
- d) 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(研究成果の別刷:Oh Y, Morimoto A, et al. J Cell Biochem. 2014)。
- e) 遺伝子解析について研究代表者施設の承認を得、LCH細胞および生殖系列細胞の収集を開始した。

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。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、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。IL-17および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) 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.
- 2) 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.
- 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) 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.
- 5) 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 t formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol*. 2013; 97: 103-108.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014 (印刷中)
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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) 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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
- 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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
- 19) 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.
- 20) 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

第9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晚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。しかし晚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ある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。

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児例

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、徐々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。診断時は皮膚に限局していたため 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/m² 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

鶴沼麻実子、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はいない。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。