

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 μ 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、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。

JLSG-02臨床試験の成績

(第54回日本小児血液・がん学会学術集会 ワークショップ³ 組織球)



JLSG 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.

Treatment strategy of JLSG-02 protocol

Total treatment duration
54 weeks in JLSG-02
30 weeks in JLSG-96

Induction A
AraC/VCR/PSL
6weeks

PSL dose was increased from 5 days every 2 weeks to continuous 4 weeks administration.

GR/PR Maintenance A
AraC/VCR/PSL ↔ MTX/PSL
24weeks

NR/PD Induction B
ADR/CPM/VCR/PSL/CSA
6weeks

CSA for patients with PD.

GR/PR Maintenance C
VBL/PSL ↔ MTX + 6MP
24weeks

GR/PR Maintenance B
ADR/VCR/PSL ↔ MTX/PSL ↔ CPM/VCR/PSL
24weeks

GR/PR Maintenance C
VBL/PSL ↔ MTX + 6MP
24weeks

Revised parts in JLSG-02 from -96

Total dose in salvage course: ADR 210mg/m² and CPM 180mg/kg

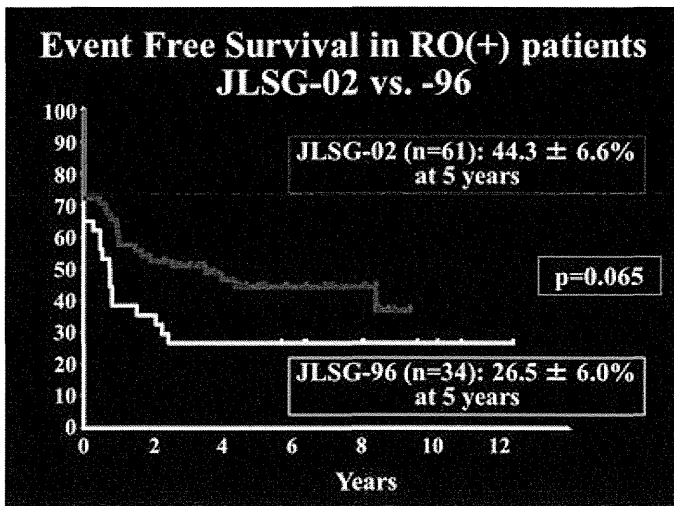
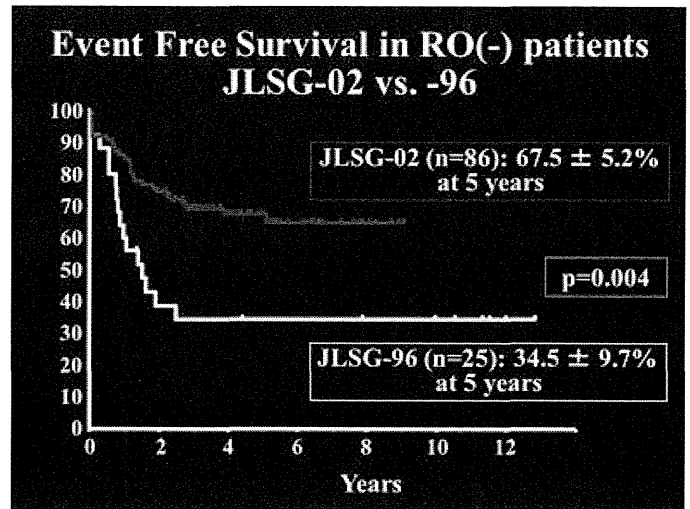
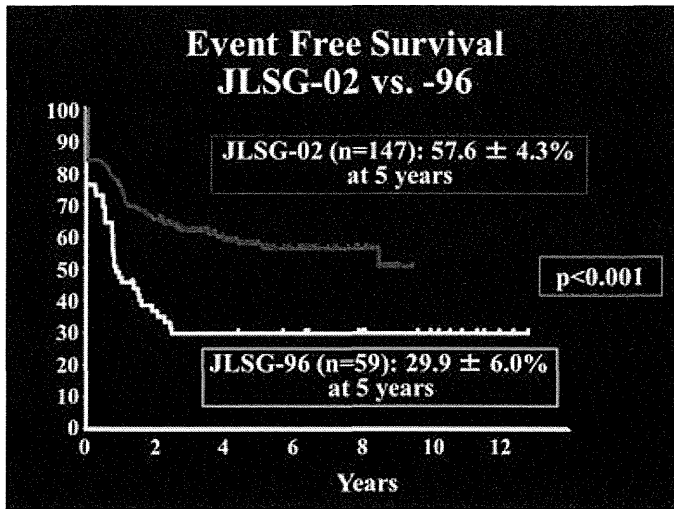
Response criteria at the 6-week

	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
	GR/PR	NR/PD		NAD	failure		NAD	React.	
-02 (147)	123/147 (84%)	24/147 (16%)	0.236	111/123 (90%)	12/123 (10%)	0.285	85/111 (77%)	26/111 (23%)	0.001
-96 (59)	45/59 (76%)	14/59 (24%)		38/45 (84%)	7/45 (16%)		18/38 (47%)	20/38 (53%)	

* 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

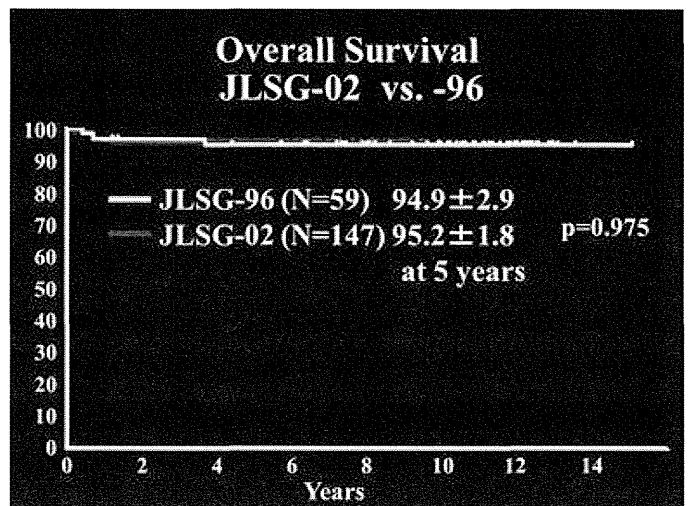
	Response to Induction B	Survival	
		Alive	Died
RO (-) n=7	GR/PR 5/7 (71%)	5/5 (100%)	0
	Others 2/7 (29%)	2/2 (100%)	0
	Total	7/7 (100%)	0%
RO (+) n=17	GR/PR 9/17 (53%)	8/9 (89%)	1/9 (11%)
	Others 8/17 (47%)	3/8 (38%)	5/8 (62%)
	Total	11/17 (65%)	6/17 (35%)

*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 Histocyte 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人の対応対照において、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人の対応対照。【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

± 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9~10 cm)での最大の標準化取り込み値 (SUVmax HEPAR)を測定し、SUVmax PULMO/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】SUVmax PULMO/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。皮膚に限局した単一臓器型の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-Verly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】次世代パイロシーケ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活性化体が増加した。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%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）

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)でわずかに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±14mmHg、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の組織球症において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のピ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増加した。結節性パターンのある患者は、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つの主要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、または放射線療法で、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。

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の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) があつた。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、病期により良い決定法、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見つかった。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) α および β 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 α または β 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 α と β の免疫組織化学染色を行った。PDGFR α と β 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 α 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 β 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 α 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±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±2.52 vs. 1.63±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椎体圧潰を示した。2グループ間のCTスキャンの画像は類似し、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）のために、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/m²/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. Gardner 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+メソトレキサート（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+プレドニゾロ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、高リスク群ではメソ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/m²（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(6):1679-84.

【背景】肺LCHは成人の喫煙者にみられる両側性の結節性肺疾患で、全身症状を伴わず肺に限局したランゲルハンス細胞の増殖症である。この増殖が生じる分子基盤は不明である。【方法】5例の患者の22個の同時発生した結節のホルマリン固定パラフィン包埋組織からLCH細胞を顕微的に切り出し、次世代シーケンシングを用い46のがん遺伝子の変異をIon PGMシーケンサ（Life Technologies Corporation）によりIon AmpliSeqがんパネルで解析した。変異は、従来のサンガー法または低変性PCR/蛍光融解曲線分析による鋭敏な同時増幅法により確認した。【結果】結節から単離された少量のDNA（10 ng）を用い、Ion PGMシーケンサによる46のがん遺伝子の740か所の突然変異ホットスポットの解析が可能で、1変異あたりの平均深度は2783解読、均一性は92%であった。5例中2例において、BRAF V600E変異がすべての結節に認められた、一方、5例中3例ではがん遺伝子変異は全く認められなかった。【結論】肺LCHは、BRAF V600E変異のあるなしに関わらず、クローン性増殖と考えられる。BRAF V600E変異のある進行例については、vemurafenibのような新規標的療法が使えるかもしれない。

9) 「難治性高リスクLCHに対するクロファラビンによる救済療法」

Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis.

Abraham A, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):E19-22.

治療抵抗性の多臓器型小児LCHは強力な化学療法を行っても予後不良である。シタラビンおよびクラドリビンによる救済療法の有効性は有望であるが、重大な毒性を伴う。今までに、クロファラビン単剤治療により、わずかな毒性で速やかな効果が得られた治療抵抗性LCHが2例報告されている。ここでは、クラファラビン治療を受けたリスク臓器浸潤陽性の小児の治療抵抗性LCHの4例および以前に報告された2例のその後の経過を報告する。この結果から、治療抵抗性LCHに対する救済療法の第一選択としてクロファラビン療法の有用性を評価する臨床試験が行われることが望まれる。

10) 「頭蓋骨に局限したLCHの超音波検査による診断および経過観察」

Sonographic diagnosis and monitoring of localized langerhans cell histiocytosis of the skull.

Kosiak W, et al. *J Clin Ultrasound*. 2013 Mar-Apr;41(3):134-9.

【目的】LCHは、組織球が増殖する原因不明のまれな疾患である。頭蓋骨含む骨病変は小児LCHで最も頻度が高い。頭蓋骨LCHの画像診断は、従来のX線撮影、CT、シンチグラフィ、時にはMRIに主に基づいて行われている。研究の目的は、頭蓋骨に局限した小児LCHの骨病変の診断と経過観察における超音波検査の役割を検討することである。【方法】ポーランドのグダニスク医科大学小児科で、1991～2005年の間に、27例（男5例、女12例、平均年齢6.1歳）がLCHと診断された。14例（52%）が、頭蓋骨に局限したLCHであった。【結果】CTで検出可能な全ての頭蓋骨病変は超音波で検出できた。計30か所の局所病変が超音波で判明した。最大の骨病変は、隣接する軟部組織腫瘍を伴っていた。CTでは26病変が検出可能で、位置と大きさは超音波検査と一致していたが、骨病変に隣接する軟部組織腫瘍を検出するのは困難であった。【結論】小児の頭蓋骨の限局性LCH病変の超音波所見は特徴的ではないが、初期に診断を疑い、治療中に病変の進展を監視するために十分な特性がある。超音波検査は、頭蓋骨LCHの追加の診断手段として考慮すべきである。限局性LCHの超音波検査はCTにとって代わるものではないが、超音波検査によって経過観察でのCT検査の回数を減らすことが可能である。

参考資料3

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 (JLSG)

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 難治性疾患等克服事業
「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

今宿晋作（日本 LCH 研究会 理事長）

今村俊彦（京都府立医科大学）

恒松由記子（順天堂大学）

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 1.1 版作成

2013 年 3 月 31 日 第 1.2 版作成

2013 年 7 月 31 日 第 1.3 版作成

禁止事項

※ 施設外への配布を禁止します。

※ 本試験登録を行っていない症例に本プロトコル治療を施行することを禁止

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）に対し、Special C レジメン、および、反応不良例に対し Salvage レジメンを適応し、そ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、被験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一臓器型、多発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、中枢神経変性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および髄液中の液性因子の測定を行い、病勢や予後、中枢神経変性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。骨髄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、単一臓器に局限した Single-system 型（SS 型）に分類され、後者はさらに、単一臓器単独病変型の Single-system single-site 型（SS-s 型）と、単一臓器多病変型の 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、単一臓器型であっても多病変の場合や多臓器型 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行われていない[4]。しかし、多病変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