

併する率は 30 % [5] に達し、小児 LCH 患者より高頻度である [13]。第 4 に、かなりの成人 LCH 患者に悪性腫瘍の既往歴がある [5]。そのような例では LCH が化学療法耐性になっている可能性も考えられる。さらに、成人患者は、入院することにより仕事を離れることを嫌うため、十分な化学療法ができない例が多い。また、小児では、肝または脾・造血器（リスク臓器）に浸潤のある例の生命予後は不良である [1] が、成人の予後因子は明らかにされていない。

2.2. 当該試験対象群に対する標準治療と治療成績

2.2.1. 海外の治療成績

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

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

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

Derenzini らは、MACOP-B レジメンの有効性を報告している [10]。このレジメンは、本来、悪性度の高い非ホジキンリンパ腫に対し用いられる、強力な化学療法である。7 例全例に治療反応が得られ、4 例が寛解を維持している（観察期間の中央値 6.5 年）。強力な化学療法であるが、Grade 3-4 の好中球減少を認めたのは 2 例のみであった。その理由としては、彼らのコホートの年齢が若かった（中央値 27 歳）ことが考えられる。このような強力な化学療法は、化学療法耐性例や予後不良因子のある例に用いるべきと考えられる [16]。

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

2.2.2. 国内の治療成績

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

2.3. 本試験の必要性

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

2.4. 本試験の設定根拠

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

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

今回、肝、脾、または、造血器浸潤がある例は、試験治療から除外することとした。これら臓器はリスク臓器と称され、それらに浸潤がある場合、小児 LCH では生命予後は不良と言われる[1]。これら臓器に浸潤を認める成人 LCH はまれであるが、急速に進行し致死的になった例が報告されている[20]。成人においても予後不良であると推定され Special C よりも治療強度の高い治療が必要と考えられるが、有効な治療法はわかっていない。また、臓器不全により化学療法有害事象が大きく問題となることも推定される。Special C のパイロット研究では、治療前に白血球減少と貧血を認める例が 1 例あったが、その例は治療開始後早期に出血により死亡した。従来、小児 LCH において、肺はリスク臓器に含まれていたが、独立した生命予後不良因子ではないことが報告された[21]。成人では肺浸潤を認めることが多いこともあり、肺浸潤陽性のみでは試験治療から除外しないこととした。

これらのことから、成人の多病変 LCH（肝、脾、または、造血器浸潤を認める例を除く）の全例に対して、パイロット研究と同様の Special C レジメンを First line 治療として用い、治療開始 6 週の時点で反応を評価し、治療反応ありの例に対しては、Special C を継続し、計 36 週間治療をする。反応不良例に対しては Ara-C/PSL による Salvage レジメンに移行し 32 週間治療を行う治療戦略を考案した。

2.5. 臨床試験の概要

2.5.1. 臨床試験デザイン

多施設共同後期第 II 相試験

2.5.2. エンドポイント

プライマリーエンドポイント

- ・病型別の無イベント生存期間・率

セカンダリーエンドポイント

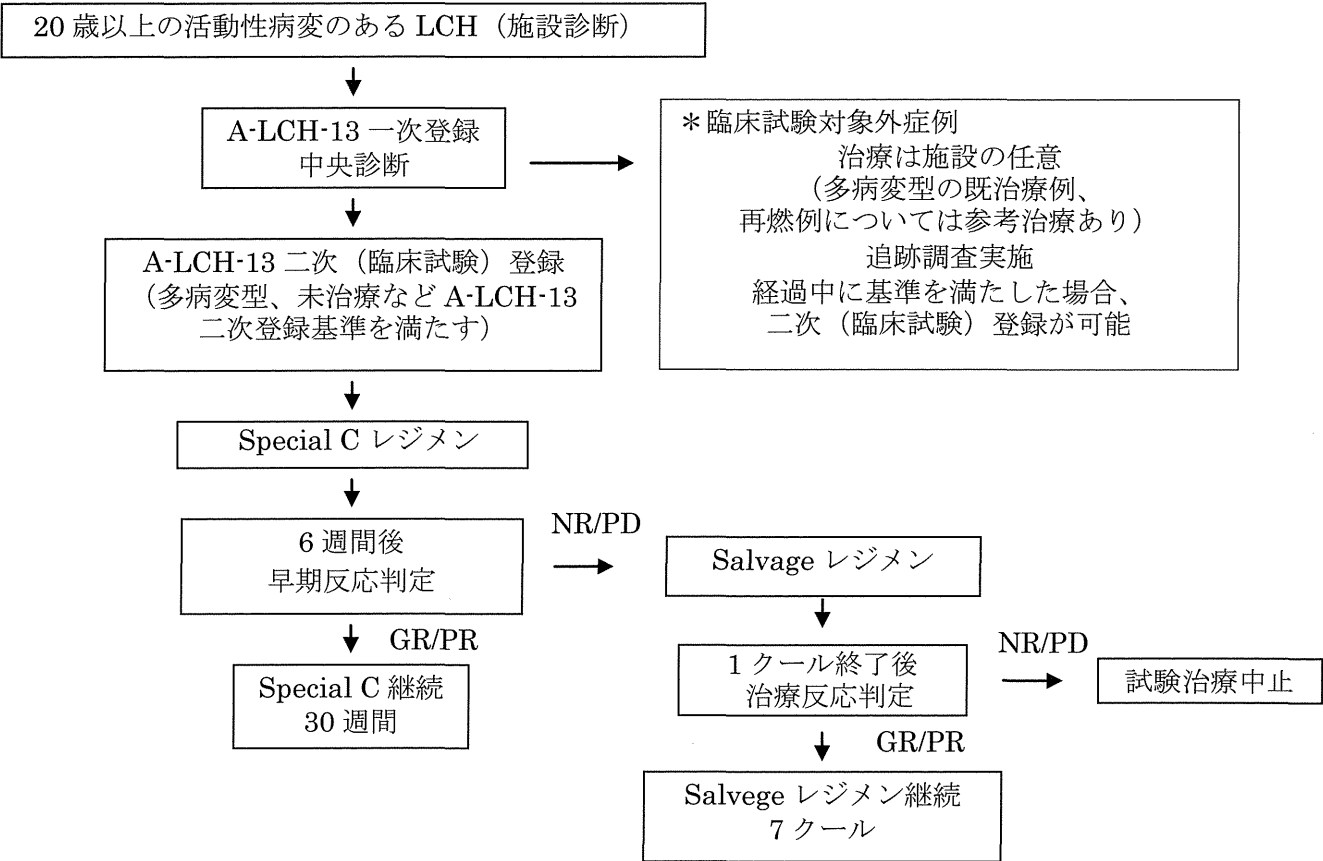
- ・有害事象発生率
- ・全生存期間・率
- ・Special C の早期反応率
- ・Special C の終了時点での病勢
- ・Salvage レジメンの 1 クール後の反応率
- ・Salvage レジメンの終了時点での病勢
- ・再燃率
- ・LCH 病勢臨床スコアの妥当性（表 3）
- ・不可逆的病変の発症率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における無イベント生存期間・率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における全生存期間・率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における不可逆的病変の発症数・率
- ・A-LCH-13 臨床試験対象外症例を含めた全登録例における LCH の病勢や予後、中枢神経変性を反映する液性因子の解析

2.5.3. 治療計画概要

本試験は、成人の多病変型ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に対し、Special C レジメン、および、反応不良例に対する Salvage レジメンを適応し、有効性と安全性を検証することを目的とした、多施設共同第 II 相臨床試験である。

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

< シェーマ >



GR：奏効、PR：部分奏効、NR：変化なし、PD：進行

2.5.4. 被験者選択基準

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

一次登録の適格基準

以下の項目のすべてを満たすものを A-LCH-13 症例登録対象とする。

- (1) 組織学的に LCH と診断されている。登録は各施設の HE 染色所見のみでも許容されるが、中央病理診断で LCH と診断（生検組織の HE 染色所見と、浸潤組織球が免疫染色で CD1a 陽性またはランゲリン陽性、または電子顕微鏡で Birbeck 顆粒陽性により確定診断）されなかったものは事後不適格とする。
- (2) 活動性病変がありと主治医が判断した例。
- (2) 一次登録時年齢が 20 歳以上。
- (3) A-LCH-13 登録について、被験者への十分な説明と文書による同意が得られている。

試験治療登録の除外基準

以下のいずれかにあてはまるものは試験治療対象外とする。

- (1) 単一臓器単独病変型。

- (2) 他の原因が除外できる季肋下>3 cm の肝腫大、または、他の原因が除外できる検査異常(総蛋白<5.5 g/dL or アルブミン<2.5 g/dL or γ -GTP or AST or ALT>施設正常上限の 3 倍)、または、組織学的 LCH 細胞浸潤肝を認める。
- (3) 他の原因が除外できる季肋下>2 cm の脾腫大を認める。
- (4) ヘモグロビン<10 g/dL、または、白血球数<4,000/ μ L、または、血小板数<10 万/ μ L の 2 つ以上を認める。
- (5) 試験治療に支障をきたす肝・腎・心機能障害(下記基準)を有する症例である。但し認められる異常が LCH に起因するもので、LCH の治療を行うことにより改善する可能性が高いと予測される場合は除外基準に抵触する異常とはみなさない。
- 評価には、症例登録日より前 14 日以内の検査値を用いる。
- ・血清総ビリルビン値 > 2.0 mg/dL
 - ・血清クレアチニン値 > 2.0 mg/dL
 - ・心電図にて治療を要する重篤な異常を認める。
 - ・Performance Status (表 2) が 40%以下である。
- (6) LCH に対して既に治療を受けている (ただし外科的処置およびステロイド治療は除外基準に該当しない)。
- (7) 中枢神経変性病変がある。
- (8) 治療施行に支障をきたす頭蓋内出血 (CTCAE ver4.0 ; grade3 以上) を伴う。
- (9) コントロール困難な、感染症 (活動性の結核、HIV 抗体陽性例を含む)、糖尿病、消化性潰瘍、心不全、または、高血圧症を有する。
- (10) 3 か月以内に心筋梗塞の既往を有する。
- (11) 腸管麻痺あるいは腸閉塞を有する。
- (12) 妊娠中、または妊娠の可能性がある。
- (13) 授乳中の女性。
- (14) 活動性重複がん (治療中または非寛解の重複がん) を有する。
- (15) 中央病理診断に検体を提出できない。
- (16) A-LCH-13 試験治療について、被験者本人または代諾者から同意が得られない。
- (17) その他担当医師が不適当と判断した。

2.5.5. 試験治療の予定登録数と試験期間

試験治療予定登録数 : 30 例
総試験期間 : 計 8 年間
登録期間 : 2014 年 1 月 1 日 ~ 2018 年 12 月 31 日 (5 年間)
追跡期間 : 2021 年 12 月 31 日まで (登録期間終了後 3 年)

2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

<予想される利益>

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

<予想される不利益>

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

2.7. 本試験の意義

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

2.8. 計画されている次期試験

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

3. 参考文献

1. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43: 627-43.
2. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006; 76: 363-8.
3. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 76-81.
4. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 1272-85.
5. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2341-8.
6. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006; 107: 613-9.
7. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111: 2556-62.
8. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood*. 93: 4125-4130, 1999.
9. McClain K, Allen C, Ebrahim S. Review of histiocytosis treatment and neurotoxicity in adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 53: 685, 2009.
10. Derenzini E, Fina MP, Stefoni V, Pellegrini C, Venturini F, Broccoli A, et al. MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients. *Ann Oncol*. 2010; 21: 1173-1178.
11. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*. 2012;7(8):e43257.
12. Imashuku S, Kudo N, Kaneda S, et al. Treatment of patients with hypothalamic-pituitary lesions as adult-onset Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol* 2011; 94: 556-560.
13. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 438-44.
14. Imamura T, Sato T, Shiota Y, Kanegane H, Kudo K, Nakagawa S, et al. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2 chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2010; 91: 646-51.
15. Yamada K, Yasui M, Sawada A, Inoue M, Nakayama M, Kawa K. Severe persistent bone marrow failure following therapy with 2-chlorodeoxyadenosine for relapsing juvenile xanthogranuloma of the brain. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58: 300-2.
16. Gadner H. Treatment of adult-onset Langerhans cell histiocytosis-is it different from the pediatric approach? *Ann Oncol*. 2010; 21: 1141-2.
17. Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S; Japan LCH Study Group. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol*. 2013; 97: 103-108.
18. Gadner H, Ladisch S: The treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S and Egeler RM editors, *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press.; 2005. p229-253.

19. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Sato T, Shiohara M, Yasui M, Koga Y, Kobayashi R, Ishii E, Fujimoto J, Horibe K, Bessho F, Tsunematsu Y, Imashuku S. Intensified and prolonged therapy improved the outcome in multi-system Langerhans cell histiocytosis. 28th Annual Meeting of The Histiocyte Society, London, UK, Oct 10-12, 2012. (Abstract)
20. Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, Morimoto A, Ozawa K. Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with Fatty liver disease. *J Clin Exp Hematop*. 2012; 52: 121-126.
21. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr*. 2012; 161: 129-33.e1-3.

表 1. 成人 LCH に対する治療報告

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

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

表 2. Performance Status Score

Score	定義
0	発病前と同じ日常生活が制限なく行える。全く問題なく活動できる。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベットか椅子で過ごす。

表 3. LCH の臨床病勢スコア

浸潤臓器	徴候		スコア
骨	骨痛	あり	1
		なし	0
	眼窩または椎体で 周囲臓器圧迫	あり	2
		なし	0
皮膚	皮疹（範囲）	≥25 %	2
		5～25 %	1
		<5 %	0
軟部組織 （中枢神経 を含む）	腫瘤の長径	≥5cm	2
		2～5cm	1
		<2cm	0
リンパ節	腫瘤の短径	≥2cm	1
		<2cm	0
発熱	>38.5℃	あり	1
		なし	0
肺	単純 X 線、または、 CT 画像	気胸あり	2
		間質性病変あり	1
		正常所見	0
	機能	人工呼吸管理、または、肺機能検査<50 %	5
		酸素吸入を要する、または、肺機能検査 50～80 %	2
機能不全なし、チアノーゼなし、酸素吸入不要		0	
肝	腫大	臍下に達する	2
		3cm～臍上	1
		<3cm	0
	AST/ALT	≥正常上限の 10 倍	2
		正常上限の 3～10 倍	1
		<正常上限の 3 倍	0
	γ-GTP	≥正常上限の 10 倍	2
		正常上限の 3～10 倍	1
		<正常上限の 3 倍	0
	アルブミン	過去 1 週間以内に補充	3
補充は必要ないが<3.0 g/dl		1	
≥3.0 g/dl		0	
脾	腫大	臍下に達する	2
		2cm～臍上	1
		<2cm	0
造血器	血小板	過去 1 週間に 3 回以上輸血	4
		過去 1 週間に 1～2 回輸血	3
		<10 万だが輸血なし	2
		≥10 万	0
	赤血球	過去 1 週間に 3 回以上輸血	4
		過去 1 週間に 1～2 回輸血	3
		ヘモグロビン<10 g/dl だが輸血なし	2
ヘモグロビン≥10 g/dl		0	

JLSG-96/02 登録コホートの長期フォローアップ(2014/3)
第 37 回日本 LCH 研究会 事務局報告

JLSG-96・02登録症例の長期フォローアップ

2014年3月16日
日本LCH研究会 塩田曜子

JLSG-96 Characteristics of patients

	Single System	Multi System
Number of patients	32	59
Male/Female	15/17	30/29
Age at Tx. (median)	0.4-11y (2.4y)	0.1-15.9y (1.0y)
Observation time (median)	5.6-17.4y (12.8y)	0.4-17.0y (12.8y)
Involvement organ (%)		
Bone	29 (93.5%)	39 (66.1%)
Lymph node	2 (6.3%)	21 (35.6%)
Skin	1 (3.1%)	48 (81.4%)
Thymus	0	6 (10.2%)
Pituitary	0	3 (5.1%)
Hematopoietic system	0	27 (45.8%)
Liver/spleen	0	23 (39.0%)
Lung	0	16 (27.1%)
RO involvements	0	41 (69.5%)

JLSG-96

追跡症例数

	Single System n = 32	Multi System n = 59 (death 3)
2014年調査回収率	31 → 26 / 32 (81%)	56 → 49 / 56 (88%)
1年以内に来院	18 → 14 / 26 (54%)	37 → 34 / 49 (69%)
2年以上来院なし	10 → 12 / 26 (46%)	13 / 49 (27%)
2年以内に頭部MRI施行	3 / 26 (12%)	12 / 49 (24%)

JLSG-96

Outcome of Single-System LCH

	Total 32 cases		
	Induction A		
	GR/PR 31 (97%)	NR/PD 1 (3%)	
	Induction B		
	GR/PR 1 (100%)	NR/PD 0 (0%)	
			Total
CR at anytime	31	1	32 (100%)
React. after CR	8	0	8 (25%)
CR at final	31	1	32 (100%)
Death	0	0	0 (0%)
Sequelae	8	0	8 (25%)

CR: complete resolution of active LCH lesions

JLSG-96

Permanent sequelae in Single-System LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		Total n = 32
		Non Reactivated	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	0	0	1	1 (3%)
Short stature	0	0	2	2 (6%)
CNS degeneration	0	2	1 → 2	4 (12.5%)
Learning disorder	0	1	1 → 2	3 (9%)
Scoliosis	0	1	0	1 (2%)
Flat vertebra	0	1	0	1 (3%)
Obesity	0	0	1	1 (3%)
Hearing loss	0	1	1	2 (6%)
		4例 / 25例 16%	5例 / 8例 62%	

JLSG-96

Outcome of Multi-System LCH

	Total 59 cases			
	Induction A			
	GR/PR 45 (76%)	NR/PD 14 (24%)		
	Induction B			
		GR/PR 11 (79%)	NR/PD 3 (21%)	
				Total
CR at anytime	43	11	0	54 (92%)
React. after CR	23 (51%)	0	0	23 (39%)
CR at final	42	11	0	53 (90%)
Death	1	0	2	3 (5%)
Sequelae	15	6	1	22 (37%)

CR: complete resolution of active LCH lesions

JLSG-96 Permanent sequelae in Multi-System LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		Total n = 59
		Non responder	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	3	1	9	13 (22%)
Panhypopituitarism	0	0	1	1 (2%)
Short stature	0	5	5	10 (17%)
CNS degeneration	0	1	5	6 (10%)
Mental retardation	0	1	0	1 (2%)
Learning disorder	0	1	1	2 (3%)
Hearing loss	0	0	2	2 (3%)
Visual loss	0	1	2	3 (5%)
Lung cyst	0	0	1	1 (2%)
Restrictive lung disease	0	1	0	1 (2%)
Scoliosis	0	1	0	1 (2%)
Flat vertebra	0	0	1	1 (2%)
Second cancer	0	1	0	1 (2%)

JLSG-02 Characteristics of patients

	multifocal bone	Multi System
Number of patients	82	147
Male/Female	54/28	76/71
Age at Tx. (median)	0.3-13.4y (3.4y)	0.1-14.8y (1.3y)
Observation time (median)	2.6-11.8y (7.1y)	0-12.1y (7.2y)
Involvement organ (%)		
Bone	82 (100%)	120 (81.6%)
Lymph node	0	59 (40.0%)
Skin	0	92 (62.6%)
Thymus	0	27 (18.3%)
Pituitary	0	19 (12.9%)
Liver/spleen	0	45 (39.0%)
Lung	0	21 (30.6%)
RO involvements	0	61 (41.5%)

JLSG-02 追跡症例数

	multifocal bone n=82	Multi System n=147 (death 7)
2014年調査回収率	74 / 82 (90%)	130 / 140 (93%)
1年以内に来院	62 / 74 (84%)	121 / 130 (93%)
2年以上来院なし	11 / 74 (11 → 15%)	6 / 130 (4.6%)
2年以内に頭部MRI施行	19 / 74 (26%)	67 / 130 (52%)

JLSG-02 Permanent sequelae in multifocal bone MFB-LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		Total n = 82
		Non Reactivated	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	0	0	2	2 (2%)
Short stature	0	2	1	3 (4%)
Pan hypopituitarism	0	0	1	1 (1%)
CNS degeneration	0	0	2	2 (2%)
Learning disorder	0	0	2	2 (2%)
Flat vertebra	1	3	2	6 (7%)
Hearing loss	0	0	1	1 (1%)
2nd cancer	0	1	0	1 (1%)
		8例 / 62例 13%	5例 / 20例 25%	

JLSG-02 Permanent sequelae in Multi-System MS-LCH

	At LCH diagnosis	After LCH diagnosis		Total n = 147
		Non reactivated	Reactivated Pt.	
Diabetes insipidus	22	0	9 → 11	33 (22%)
Panhypopituitarism	1	0	2	3 (2%)
Short stature	1	9	3	13 (9%)
Diabetes melitus	0	2	1	3 (2%)
CNS degeneration	0	6 → 7	1	8 (5%)
Learning disorder	1	3 → 4	2	7 (5%)
Hearing loss	0	1	0	1 (1%)
Lung cyst	0	1	0	1 (1%)
Flat vertebra	0	0	2	2 (1%)
2nd cancer / MDS	0	0	2	2 (1%)

96 / 02 Active Disease

Case	Type	Years since Dx of LCH	Reactivation	Active lesions	CDI
02-1	MS RO+	8	4	LNodes	-
02-2	MS RO+	10	4	Cranial bone	-
96-3	MS RO+	17	0	Liver	-
02-4	MS RO-	7	2	Cranial bone , spine	+
02-5	MS RO-	7	3	Mandible, CRP↑, WBC↓	+
96-6	MS RO-	14	3	Parotid gland	-
02-7	MFB	6	2	Femur	-
02-8	MFB	13	7	Mastoiditis	-

- #1. DIの発症率は多臓器型で22%、多発骨型で2-3%と両試験で同程度の発症率であった。
- #2. 中枢神経変性疾患については02の発症は96の半分程度であるが、今後増加する可能性があり、定期的な頭部MRI検査が必要である。
- #3. 学習障害は年齢とともに正確な評価が可能となる。今後増加する可能性があり、ハイリスク例では慎重な観察が必要である。
- #4. LCHの診断治療から長期間経過後も再燃を反復し活動性病変をともなう症例がある。晩期合併症が今後さらに増加する可能性があり、長期フォローアップが必要である。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura T, Morimoto N, Goto F, <u>Shioda Y</u> , Hoshino H, Kubota M, Taiji H.	Langerhans cell histiocytosis with disequilibrium.	Auris Nasus Larynx.	39	627-630	2012
Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, <u>Morimoto A</u> , Ozawa K.	Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with Fatty liver disease.	J Clin Exp Hematop.	52	121-126	2012
Imashuku S, Shimazaki C, <u>Tojo A</u> , <u>Imamura T</u> , <u>Morimoto A</u> .	Management of adult Langerhans cell histiocytosis based on the characteristic clinical features.	World J Hematol.	2	89-98	2013
Kikkawa I, Aihara T, <u>Morimoto A</u> , Watanabe H, Furukawa R.	Langerhans cell histiocytosis case with dense metaphyseal band sign.	Pediatr Int.	55	96-98	2013
<u>Morimoto A</u> , Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, <u>Imamura T</u> , Imashuku S.	Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen t formulated by the Japan LCH Study Group.	Int J Hematol.	97	103-108	2013
Murakami I, <u>Morimoto A</u> , Oka T, Kuwamoto S, Kato M, Horie Y, Hayashi K, Gogusev J, Jaubert F, Imashuku S, Al-Kadar LA, Takata K, Yoshino T.	IL-17A receptor expression differs between subclasses of Langerhans cell histiocytosis, which might settle the IL-17A controversy.	Virchows Arch.	462	219-228	2013
Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, Kuwamoto S, Kato M, Horie Y, Hayashi K, <u>Imamura T</u> , <u>Morimoto A</u> , 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.	45	119-126	2014

Oh Y, Oh I, Morimoto J, Uede T, <u>Morimoto A.</u>	Osteopontin has a crucial role in osteoclast-like multinucleated giant cell formation.	J Cell Biochem.	115	585-595	2014
<u>Morimoto A</u> , Oh Y, <u>Shioda Y</u> , <u>Kudo K</u> , <u>Imamura T.</u>	Recent advances in Langerhans Cell Histiocytosis.	Pediatr Int.	56	印刷中	2014
<u>塩田曜子</u> , 中澤温子, 宮寄 治, 恒松由記子, 大澤眞木子.	ランゲルハンス細胞組織球症117例の臨床像と長期予後および画像所見の特徴について.	東京女子医科大学雑誌	83(臨時増刊号)	178-193	2013
<u>塩田曜子</u> , 熊谷昌明.	【小児疾患の診断治療基準 改訂4版】第2部：疾患 XIII. 血液・造血器疾患 258. ランゲルハンス細胞組織球症.	小児内科	44(増刊号)	574-575	2012
翁 由紀子, <u>森本 哲.</u>	ランゲルハンス細胞組織球症.	小児外科	45	1135-1138	2013
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, <u>塩田曜子</u> , 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	67	1-4	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Management of adult Langerhans cell histiocytosis based on the characteristic clinical features

Shinsaku Imashuku, Chihiro Shimazaki, Arinobu Tojo, Toshihiko Imamura, Akira Morimoto

Shinsaku Imashuku, Division of Hematology, Takasago-seibu Hospital, Takasago 676-0812, Japan

Shinsaku Imashuku, the NPO for Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group, Kyoto 602-8566, Japan

Chihiro Shimazaki, Division of Hematology, Social Insurance Kyoto Hospital, Kyoto 603-8151, Japan

Arinobu Tojo, Division of Stem Cell Therapy, Center for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

Toshihiko Imamura, Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto 602-8566, Japan

Akira Morimoto, Department of Pediatrics, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke 329-0498, Japan

Author contributions: All authors engaged in part in consulting and providing treatment for the patients presented; Imashuku S and Tojo A designed; Imashuku S wrote the paper; Shimazaki C, Imamura T and Morimoto A provided constructive insights in preparation of the paper; all authors approved the final version of the manuscript.

Correspondence to: Shinsaku Imashuku, MD, Consultant, Division of Hematology, Takasago-seibu Hospital, 1-10-41 Nakasuji, Takasago 676-0812,

Japan. shinim95@mbox.kyoto-inet.or.jp

Telephone: +81-79-4470100 Fax: +81-79-4470180

Received: April 11, 2013 Revised: May 10, 2013

Accepted: June 5, 2013

Published online: August 6, 2013

Abstract

To find out the most appropriate management, clinical features of 18 cases of adult multisystem langerhans cell histiocytosis (LCH) have been analyzed. The patients comprising of 9 males and 9 females were median age of 36 years, ranging from 18-53 years at diagnosis. Regarding the initial symptoms, 7 patients (2 males and 5 females) showed central diabetes insipidus (CDI) and other endocrine symptoms with thickened pituitary stalk or a mass at the hypothalamic region. Additional 2 patients initiated the disease with CDI with no immediate diagnosis. In the remaining patients, the disease

begun with single ($n = 3$) or multiple ($n = 1$) spinal bone lesion(s) in 4 patients (all males), with multiple bone lesions in 3 patients (1 male and 2 females), with single skull lesion in one female patient and with ambiguous symptoms including hypothyroidism in the remaining one male patient. We also recognized the correlation between pregnancy/childbirth and LCH in 4 patients. In terms of treatment, 9 patients received systemic immuno-chemotherapy alone, of which the majority received vinblastine-based chemotherapy while 4 received 2-chlorodeoxyadenosine. Five had a combination of immuno-chemotherapy with surgical resection or radiotherapy, 2 had immunotherapy alone, 2 had surgical resection followed by observation alone to date. Three patients received hematopoietic stem cell transplantation after extensive chemotherapy. In terms of outcome, 15 patients are alive (9 with active disease, 6 without active disease), with a median of 66 mo (range 17-166 mo), two died of disease while the remaining 1 lost to follow-up. Based on these results, we think that early diagnosis and rapid introduction of appropriate treatment are essential, in order to overcome the problems relevant to adult LCH.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Langerhans cell histiocytosis; Adult; Immuno-chemotherapy; 2-chlorodeoxyadenosine; Childbirth

Core tip: Clinical features and treatment in a total of 18 adult patients with langerhans cell histiocytosis (LCH) were reviewed. We found two major groups regarding the initial symptoms; one was central diabetes insipidus and other endocrine symptoms ($n = 9$) and the other bone diseases ($n = 8$; 1 skull, 4 spinal and 3 multiple). We also recognized the correlation between pregnancy/childbirth and LCH in 4 patients. Based on the clinical features and outcomes, early diagnosis and rapid introduction of appropriate treatment are essential, in order to overcome the problems relevant to adult LCH.

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(3): 89-98 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2218-6204/full/v2/i3/89.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5315/wjh.v2.i3.89>

INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare lymphoproliferative and granulomatous disease comprising of CD1a-positive LCH cells, T-cell lymphocytes, macrophages, eosinophils and other cells^[1-3]. About two-thirds of LCH cases are seen in childhood, with the remaining occurring in adulthood^[4]. Information on clinical features in adult LCH patients is limited^[5,6]. While pediatric LCH has been extensively investigated, adult LCH remains poorly scrutinized, except for characteristic pulmonary diseases, which is closely related to smoking^[7,8]. Epidemiology of non-pulmonary adult LCH is still poorly understood. LCH is an enigmatic disease that is thought to be caused by a pathological combination of oncogenesis and immune dysregulation^[1-3]. Aricò *et al*^[5] analyzed 274 biopsy-proven adult LCH cases from 13 countries; the mean ages at the onset and diagnosis of disease were 33 years and 35 years, respectively, with single-system LCH (SS-LCH) 31.4% and multisystem disease LCH (MS-LCH) 68.6%. Central diabetes insipidus (CDI) was found in about one third (29.6%) of the patients. The probability of survival in these cases at 5 years post-diagnosis was 92.3%, indicating that the adult LCH is not necessarily a fatal disease, but the highly problematic in adults is the impaired quality of life associated with active disease, particularly of MS-LCH. Based on our previous literature review on 43 Japanese adult cases^[4], age distribution showed a peak at 20-40 years of age (31/43 cases, 72%), particularly in females in the 3rd decade. Five cases (11.6%) were older than 55 years. In terms of involved organs, beside lungs ($n = 15$) which are the most frequently involved organ, bone ($n = 11$), CDI ($n = 10$), skin ($n = 8$), followed by various organs were noted in these adult cases. The LCH in adults excluding isolated pulmonary disease could be comparable with those in childhood; however, the characteristics in adult disease remain elusive. Here, we present a case series on recently treated 18 adult MS-LCH and review clinical features with specific issues relevant to adult patients, including imaging of characteristic findings. Regarding the treatment/outcome, there seems to be a significant progress in recent cases described here, compared to the cases in our previous literature review^[4]. In this case series, we also attempted to find out the appropriate therapeutic measures in adult LCH patients.

CASE REPORT

Patients and methods

Adult (> 18 years) LCH cases referred to the authors for

treatment and/or consultation during the period of 1999-2012 have been analyzed for clinical characteristics and treatment. Cases of isolated pulmonary LCH were excluded in the analysis. The patients comprising of 9 males and 9 females were median age of 36 years, ranging from 18-53 years at diagnosis. The diagnosis of LCH was confirmed immunohistochemistry [S100 (+), CD1a (+) or CD207 (+)] on the biopsied or resected tumors in all patients. In terms of treatment, besides surgery/radiotherapy or immuno-chemotherapy, all patients with CDI were given nasal desmopressin acetate hydrate (DDAVP) and those with other endocrine symptoms received hormonal replacement therapy. Outcome at the last follow-up was defined as alive with no active disease (ASAD), alive with disease (AWAD), or died. The follow-up period of the 15 patients excluding 1 lost-to follow up and 2 deceased was a median 66 mo (range 17-166 mo). Of these cases, Cases 13-16 were previously published focused on the endocrine problems^[9]. Case 17 were included in an analysis of LCH-related neurodegenerative disease^[10] and Cases 4 and 17 were also included in a therapeutic trial of LCH^[11]. Case 10 was briefly reported as a case of multiple bone lesions^[12].

Case 1

A 27-year-old female complained of amenorrhea and polyuria/polydipsia after her second childbirth. She was found to have a mass at the hypothalamic pituitary region (HPR), the biopsy of which revealed LCH. She was treated with radiotherapy (20 Gy) to the CNS mass, oral prednisolone (PSL) and DDAVP. No other LCH lesions developed in this case, thus no other systemic chemotherapy was given. In terms of outcome, she has been lost to follow-up.

Case 2

A 25-year-old female developed amenorrhea and polyuria/polydipsia after her second childbirth. She had a mass at the HPR, and granulomatous lesions at the nasal alar parts as well as thyroid mass, which biopsy revealed LCH. At first she was treated with hydrocortisone, DDAVP and levothyroxine sodium. Four years later, multiple LCH lesions were noted at her scalp, perineal-anal regions, subcutaneous abscess-like lesions at the lumbar area, cervical subcutaneous mass. She was treated with systemic chemotherapy (cyclophosphamide/etoposide/PSL), but remained in a partial remission. Particularly, her recalcitrant fistula-forming subcutaneous lesions were probably related to her poorly controlled diabetes mellitus. Eventually, she died of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation (DIC).

Case 3

A 35-year-old female developed multiple masses after childbirth at the right subauricular and subscapular regions and right 5th rib, which biopsy revealed LCH. She then developed multiple bone lesions at the spine (C2, C4, C5, Th3-4), clivus, occipital bone, as well as subcutaneous

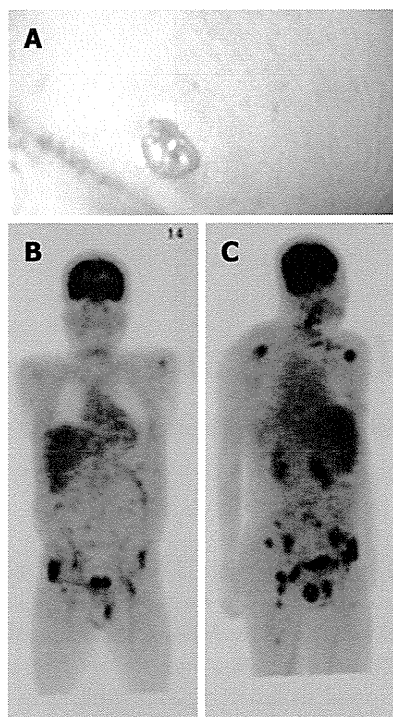


Figure 1 Langerhans cell histiocytosis skin lesions and systemic positron emission tomography imaging. A: Soft papular skin lesion is found at the inguinal area. Biopsy of the lesion revealed the histology of langerhans cell histiocytosis; B, C: Positron emission tomography scan shows multiple lesions, at the scapulas, pelvic bones, cervical and inguinal lymph nodes: frontal view (B), lateral view (C).

masses (at her left upper arm and elbow). The lesions at the Th3-4 caused paresis due to spinal compression, which needed laminectomy. She was initially treated with bisphosphonate alone, but thereafter with intensive systemic chemotherapy (JLSG-96 protocol)^[13], including vincristine and cytosine arabinoside. However, 2 years later, she needed allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) because of progressive disease. The patient has currently been alive without active disease (ASAD).

Case 4

A 37-year-old male was found to have CDI, in association with hyper-prolactinemia (seum PRL 56.1 ng/mL). A thickened pituitary stalk was demonstrated on brain magnetic resonance imaging (MRI), which biopsy revealed LCH. Since then he developed multiple bone lesions at spines (cervical, lumbar), bilateral ilium, left sacroiliac joint, and bilateral ribs as well as skin lesions (Figure 1A) and cervical lymphadenopathy. He was treated first with PSL and bisphosphonate followed by systemic chemotherapy (JLSG-96 protocol)^[13]. One year later, because of progression of the disease (Figure 1B and C), he received HSCT and has currently been in a state of ASAD.

Case 5

A 40-year-old male complained first of mandibular pain. He was found to have multiple bone lesions (left man-

dible, left temporal, occipital, bilateral femurs, cervical spines and right petrous bone. Biopsy of the temporal bone lesions revealed LCH. He was treated with irradiation (6 Gy) to the left petrous bone and systemic chemotherapy, including vinblastine (VBL) and PSL followed by the JLSG-96 protocol^[13] and bisphosphonate; however, reactivation occurred to C1, C2, right mandible, Th5, bilateral femur distal end. Thereafter, he responded well to the chemotherapy with 2-deoxychloroadenosine (2CDA; cladribine). The patient has currently been in a state of ASAD.

Case 6

A 46-year-old female, who was first noted to have thyroid cysts at age 43, complained of back pain and found to have a compression fracture of Th4. A year later she complained of right rib pain. Positron emission tomography (PET) scan revealed hot spots (SUVmax; 7.0) at the both thyroid lobe (Figure 2A) as well as other numerous hot spots at the deep cervical lymph nodes, right scapula, right ilium as well as right rib. Another year later, right lobe of the thyroid was removed, which was diagnosed as LCH. She also received a resection of right rib, which was also found to be LCH. Since then, she was treated with VBL and PSL; however, treatment was stopped because of VBL neurotoxicity. Thereafter, new bone lesions at the frontal bone, rib, ankle, knee, *etc.* She gave births two children; however, the initiation of LCH was not relevant to her childbirth. The patient has continued to have active disease (alive with active disease, AWAD).

Case 7

A 40-year-old male complained of nuchal and left-shoulder pain without any triggering events. With MRI, he was found to have a mass at the left upper and lower articular processes and part of the left articular arch of C3, which was positive for Ga⁶⁷ bone scintigraphy. This mass was totally resected. Nearly 2 years later, he had a tender and soft swelling at the right sided parietal bone (Figure 2B), which was also positive for Ga⁶⁷ scintigraphy. This tumor was again resected. Both tumors were diagnosed as LCH. Currently at age 46, the patient has been followed up without receiving any systemic chemotherapy and in a state of ASAD.

Case 8

A 40-year-old male was found to have a mass at the left articular arch to the spinous process of C6, which was significantly hot (SUVmax; 6.6) with PET scan (Figure 3). The mass was biopsied, which was diagnosed to be LCH. The CT scan showed the lymphadenopathy at the bilateral axillary as well as inguinal area. Thus, an inguinal node was biopsied, which also showed LCH with complex karyotypes. Past history showed he had a severe atopic dermatitis since age of 20, treated with Protopic (tacrolimus hydrate) ointment. He was treated with systemic chemotherapy [VBL/methotrexate (MTX)/PSL/bisphosphonate]. The patient has currently been treated for active C6 lesion.

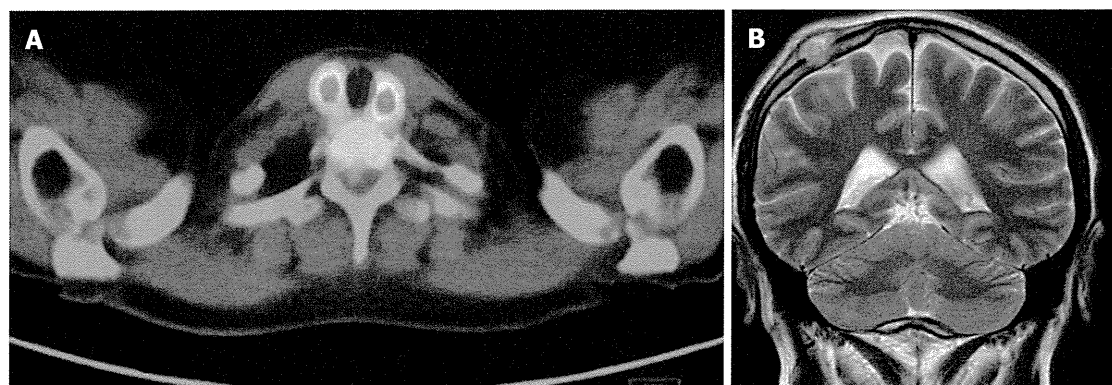


Figure 2 langerhans cell histiocytosis thyroid (A) and skull (B) lesions. A: Positron emission tomography scan shows hot spots (SUVmax = 7.0) at both lobes of thyroid; B: Magnetic resonance imaging (T2W2) shows a mass at the right parietal region.

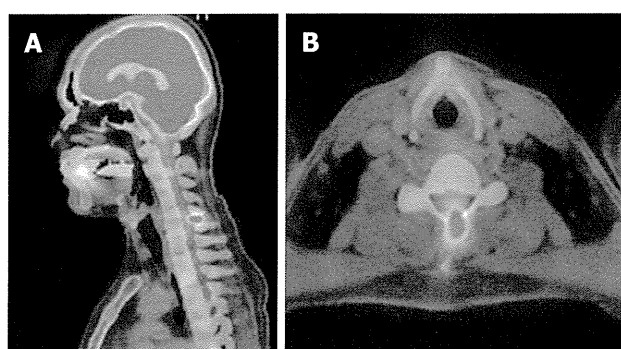


Figure 3 langerhans cell histiocytosis bone lesion at cervical vertebra 6. Positron emission tomography scan shows a hot spot (SUVmax = 6.6) at the spinous process of C6. A: Sagittal view; B: Axial view.

Case 9

A 27-year-old female, who had been treated for atopic dermatitis since childhood, was noted to have a swelling at the right orbit. MRI showed a mass lesion at the right temporal bone extended to the adjacent muscle, which consisted of heterogeneous components (Figure 4A and B). The mass was extensively removed by surgery and the diagnosis of LCH was made. PET scan did not reveal any other suspected lesions. Thus, she was put on observation alone. The patient has been followed up longer than two years without reactivation of the disease. No CDI has occurred and the patient has been in a state of ASAD.

Case 10

A 31-year-old male was first noted to have 1st thoracic spine lesion at age 25, which was biopsied and diagnosed as LCH. Two years later the systemic bone survey revealed a skull lesion, which was surgically removed. Two more years later, he had difficulty in opening mouth and was diagnosed to have a lesion at the mandible bone. Since then he was treated with PSL and bisphosphonate. Nevertheless, he complained of right sided lumbago two more years later due to the involvement of newly appeared iliac bone lesions. Currently the patient has had multiple bone lesions as well as CDI. He needed further systemic chemotherapy for active disease.

Case 11

A 53-year-old female first developed CDI at age of 41. Two years later, she was noted to have a right mandibular bone mass which was totally resected; however, diagnosis remained unknown. Three more years later she developed bone lesions at the frontal to left temporal skull, which caused a diffuse bone defect, including skull and facial bones (Figure 4C), when LCH was diagnosed. With systemic CT scan, she also was noted to have multiple osteolytic lesions at the skull, spine, scapula, rib and pelvis. She received LCH-A1 protocol^[6], consisting of VBL and PSL for a year, which induced a new bone synthesis at the frontal bone. More recently, 12 years after the onset of initial symptoms, she has had newly-developed left mandibular osteolysis. She has currently been treated for active disease.

Case 12

A 36-year-old female was noted to have amenorrhea even after stopping milk feeding for her first-born baby. Administration of Gonadotropin-releasing hormone was successful in resuming a menstrual cycle and she gave birth of second child; however, soon after second childbirth she complained of symptoms compatible with CDI, when brain MRI showed a loss of bright spot at the pituitary posterior lobe; in addition, almost a year later, she was found to have a hypothalamic mass with a gadolinium (Gd)-enhanced MRI (Figure 5A). Biopsy of the mass confirmed the diagnosis of LCH. Since the probable compression of cerebrum due to a huge mass caused impaired consciousness, the patient received systemic chemotherapy, first with VBL followed by 2CDA.

Case 13

A 20-year-old girl first complained of polyuria/polydipsia and amenorrhea. Eight months later, she was detected a Gd-enhanced mass at the HPR by a brain MRI. An immediate open biopsy of the mass confirmed the diagnosis of LCH. Initially, irradiation (21 Gy) to the CNS markedly reduced the size of mass. Two years later, the patient was noted to have re-growth of hypothalamic mass, continued amenorrhea, poorly-controlled CDI and generalized cutaneous LCH, which was confirmed by