

一般演題 1

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

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

【はじめに】 T-ALL に合併した LCH の報告は少なく、その生命予後は明らかではない。今回われわれは、T-ALL 治療中に発症した多臓器型の LCH を経験したので報告する。【症例】 4 歳 8 か月女児。3 歳 1 か月時に T-ALL と診断され、JPLSG T-11 研究に登録し HR 群として治療を行った。寛解導入療法後に寛解を確認し治療を継続中であった。治療開始後 8 か月頃より皮下出血を伴う小丘疹を認め、緩徐に増悪傾向となったため、皮膚生検を行い、CD1a、CD100、CD207 陽性、Birbeck 顆粒を認め LCH と診断した。診断時は皮膚に局限していたため T-ALL の治療を優先したが LCH 診断後 2 か月に呼吸障害をきたし緊急入院となった。画像検査で右気胸を認め、甲状腺、肺、脾臓、皮膚、リンパ節に LCH の浸潤を疑わせる結節を認めた。胸腔鏡下に肺生検を行い、皮膚生検と同様の所見が得られ多臓器型の LCH と診断した。また、初発時の T-ALL 細胞と LCH 皮膚検体において同一の TCR 遺伝子再構成パターンを認めた。T-11 研究を中断し、LCH に対して JLSG02 induction A を開始したが、無効であったため Clofarabine (8.2 mg/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

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

【背景】ランゲルハンス組織球症（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】各種検査施行も起原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に皮膚生検を施行し、病理標本では真皮に泡状組織球と Touton 型巨細胞を認め、免疫染色では腫瘍細胞は CD68・factor XIIIa 陽性、CD1a・Langerin・S100 陰性で、JXG と診断した。LCH プロトコールに準じて Ara-C、VCR、PSL による化学療法を開始したが、6 週間後には下垂体腫瘍は縮小し、皮疹も消退傾向を認めた。【考察】JXG は主として小児に発症し、皮膚樹状細胞を起源とする non-LCH の一つである。自然退縮する皮膚病変のみを有する典型例とは異なり、皮膚以外の臓器に発生する disseminated JXG では予後不良な症例もあり、化学療法が施行される場合が多い。多発性 CNS 病変を有する JXG 症例の報告は非常に稀であるが、本例では LCH 型の化学療法が有効であった。

一般演題 5

汎下垂体機能不全で発症、頻回再燃により短期記憶障害などの晩期合併症を残した女児例
小林賢子、古賀友紀、住江愛子、井原健二、實藤雅文、大場詩子、小野宏彰、中島健太郎、
高田英俊、原 寿郎
九州大学 小児科

症例は現在 21 歳の女性。13 歳 9 か月時に頭痛、発熱、皮疹、多飲多尿が出現、皮膚生検にて LCH と診断。頭部 MRI で視床下部に腫瘤を認め、多臓器型と判断し JLSG02 にて多剤併用化学療法を施行。尿崩症、副腎不全（コルチゾール： $1.2 \mu\text{g/dL}$ ）、甲状腺機能低下（TRH 試験にて遷延反応）に対しホルモン補充療法を開始。14 歳 6 か月時、腫瘤再増大を認め、再寛解導入療法を開始したが、Posterior reversible encephalopathy syndrome を発症、家族の希望で治療中断。直後より発熱、過眠および視床下部腫瘤再増大に伴う短期記憶障害（MMSE 19/30）が出現した。治療を再開したが PSL 減量とともに再燃、放射線療法（視床下部腫瘤に対し 21Gy）を必要とした。その後、ステロイド性骨壊死、睡眠時無呼吸症候群、原発性無月経を認め、在宅 BiPAP 導入、カウフマン療法を開始。以後も再燃を繰り返したため 20 歳に至るまで治療を継続、治療終了後より重症型成人 GH 分泌不全症に対してホルモン補充療法を開始した。現在、再燃を認めていないが、汎下垂体機能不全に対するホルモン補充療法継続、短期記憶障害による就業の制約を余儀なくされているのが現状である。

年長児に発症する LCH は 99%が寛解し多臓器型でも 80%以上寛解が得られるが、再燃率は高い。本症例においても数年にわたり複数回の再燃を認め、原疾患悪化に伴う不可逆性の合併症～汎下垂体機能不全、短期記憶障害～を残した。専門各科（小児がん、小児内分泌、小児神経、婦人科など）による診療の他、コメディカルの協力およびさまざまな社会資源の利用を必要としている。晩期合併症の発生率は再燃例で著明に高く、特に中枢神経系、内分泌系の障害は患者の QOL を著しく下げるため、再燃率を下げる治療の工夫が今後の課題である。

一般演題 6

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

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

症例は 37 歳女性。2003 年より未妊娠にも関わらず乳汁分泌が断続的に出現した。2007 年 4 月に第 1 子を出産したが断乳後も長く無月経が続き、精査にて高 PRL 血症と診断され、ブロモクリプチン加療にて月経は回復した。2010 年 8 月多尿が出現し、頭部 MRI にて中枢性尿崩症と診断され、DDAVP 点鼻が開始された。2011 年 4 月には倦怠感が出現し、CRH 負荷試験にて視床下部性副腎不全と診断され、ヒドロコルチゾン内服が開始された。同年 11 月には甲状腺機能低下症を指摘され、造影 MRI にて視床下部に腫瘍が確認された。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。