

一般演題1

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) における体細胞変異の解析

早瀬朋美、川原勇太、翁 由紀子、森本 哲

自治医科大学小児科

【背景】ランゲルハンス細胞組織球症は腫瘍性及び炎症性両者の特徴を併せ持った疾患である。近年 LCH 細胞の増殖機序として、RAS-ERK 経路の相互排他的な発がん性の遺伝子変異が報告され、海外からの報告では *BRAF*V600E 変異が約 50%、*MEK1* 変異が約 20%を占める。本邦では LCH 細胞の体細胞変異についてのまとまった検討はなされていない。我々はリアルタイム PCR 法及び全エクソンシーケンス (WES) 解析を用いて LCH 組織の変異解析を開始したので、その予備結果について報告する。

【方法】12 例の LCH 生検組織の新鮮凍結検体またはパラフィン包埋検体 (FFPE) を用い、リアルタイム PCR 法により *BRAF*V600E/K/D 変異について解析を行った。5 例の LCH 生検組織の新鮮凍結検体と末梢血細胞 (正常対照) を用い、WES 解析を行った (京都大学 小川誠司教授、名古屋大学 小島勢二教授、群馬県立小児医療センター 林 泰秀先生との共同研究)。

【結果】リアルタイム PCR 法で 12 例中 4 例 (33.3%) に *BRAF* 変異を検出し、いずれも V600E 変異であった。WES 解析では LCH 組織において 5 例中 3 例に既報の *MEK1* 変異を検出したが、*BRAF* 変異は認めなかった。このうち、*MEK1* 変異を認めた 3 例は全てリアルタイム PCR で *BRAF* 変異は陰性であったが、*BRAF* 変異陰性であった 2 例中 1 例にリアルタイム PCR で *BRAF* V600E 変異が検出された。

【考察】今回の解析では、生検組織の全体を用い LCH 細胞の濃縮を行わなかったため、LCH 細胞の含有率が低いことが予想された。今回用いたリアルタイム PCR 法の検出感度は 1/100allele で、WES 解析では検出できなかった *BRAF* 変異を検出できた。今後例数を増やし、本邦での *BRAF* 変異の頻度および臨床像との関連、新たな LCH 細胞の遺伝子変異を見出したい。

一般演題 2

LCHは骨髄像で診断予測可能である

大隅朋生 1), 木澤洋恵 2), 吉村 稔 2), 小川礼佳 2), 寺島慶太 1), 加藤元博 1), 富澤大輔 1), 清谷知賀子 1), 清河信敬 3), 岩淵英人 4), 義岡孝子 4), 中澤温子 4), 松本公一 1), 塩田曜子 1)

1 国立成育医療研究センター 小児がんセンター、2 同臨床検査部、3 同研究所小児血液・腫瘍研究部、4 同病理診断部

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は、診断までに時間を要することが少なくない。さらに、診断の遅れが尿崩症などの内分泌異常などの恒久的な後遺症につながる。また、好発部位である下垂体や椎体骨などは生検自体が困難かつリスクを伴う。そのため、生検による LCH の確定診断前に、他の検査で LCH を示唆する所見があれば臨床上有用と考えられる。今回我々は LCH 患者の初発時骨髄検査に関して、診断につながる所見について検討した。

【方法】国立成育医療研究センターで実施した骨髄塗抹標本を用いて、LCH 群 (n=38) と対照群 (骨髄移植ドナー, n=15; 骨髄浸潤のない固形腫瘍患者, n=41) の骨髄像を比較し、LCH の診断に有用な所見について検証した。

【結果】LCH 群の骨髄中に特徴的な形態を有する「マーカー細胞」がみられ (範囲 0.6-6.8%, 中央値 2.4%)、対照群にはそれらの細胞は見られなかった。また、 α -NB による ES 染色において、LCH 群で強陽性細胞が有意に多かった (中央値 0.8% vs 0.0%, $p=0.001$)。これらの細胞は、CD1a 陰性など LCH 細胞で見られる病理学的特徴を有さず、フローサイトメトリーを用いても、特定の特徴をもった細胞群として検出できなかった。さらに、マーカー細胞が 3% を上回る LCH 症例において、PFS が有意に低いことが示された。

【考察】「マーカー細胞」と ES 染色強陽性細胞は、LCH の病態に伴って骨髄で増加した幼若な単球/マクロファージ系細胞と推測される。マーカー細胞比率は LCH の予後予測因子となる可能性がある。LCH の病態との関連について、さらなる検討が必要である

【結語】LCH の診断は骨髄所見で予測可能である。骨髄における「マーカー細胞」の存在および、ES 染色強陽性細胞の増加、はそれぞれ LCH の診断を支持する。

一般演題 3

小児 LCH における臓器浸潤と生命予後：JLSG-96/02 研究での検討

森本 哲、塩田曜子、今村俊彦、今宿晋作

日本 LCH 研究会

【背景】小児 LCH の生命予後に対するリスク臓器として、肝臓、脾臓、造血器、肺病変の 4 つがあげられている。近年、肺病変は単独ではリスク臓器とはならないことが報告された。JLSG-96/02 研究に登録された、小児の多臓器型 LCH について、臓器浸潤と生命予後との関連について検討した。

【方法】小児多臓器型 LCH 206 例（JLSG-96 59 例、-02 147 例）において、診断時の浸潤臓器として頻度の高い病変と生命予後について解析した。Kaplan-Myer 法を用いて logrank test により単変量の有意差検定を行った。単変量解析で p 値が 0.2 未満の病変を共変数として Cox 比例ハザードモデルを用い変数増減法（投入・除去基準 $p < 0.2$ ）により多変量解析を行った。

【結果】診断時病変として、皮膚 (68%)、骨 (77%)、リンパ節 (39%)、造血器 (39%)、肝 (32%)、脾 (21%)、肺 (18%)、胸腺 (16%) の 8 病変の頻度が高かった。全症例の 5 年時点での OS は 0.951 % (95%CI, 92.2-98.1) であった。それぞれの病変「あり」「なし」の 5 年時点での OS は、皮膚病変 93.6% vs. 98.5%, $p=0.132$ 、骨病変 96.2% vs. 91.5%, $p=0.176$ 、リンパ節病変 92.5% vs. 96.8%, $p=0.160$ 、造血器病変 88.9% vs. 99.2% $p < 0.001$ 、肝病変 86.2% vs. 99.3%, $p < 0.001$ 、脾病変 79.1% vs. 99.4%, $p < 0.001$ 、肺病変 94.7% vs. 95.2%, $p=0.896$ 、胸腺病変 97.0% vs. 94.8%, $p=0.612$ であった。皮膚、骨、リンパ節、造血器、肝、脾を共変数とした変数増減法による多変量解析では、脾病変がハザード比 38.2 (95%CI, 4.8-301.6), $p < 0.001$ で唯一有意な因子であった。

【考察とまとめ】JLSG-96/02 のコホートにおいても、肺病変の有無は生存率に関連しなかった。骨病変「あり」は生存率が高い傾向にあった。単変量解析では、肝、脾、造血器病変「あり」は生存率が有意に低かったが、多変量解析では脾病変「あり」のみが生存率に関連していた。今後、治療の層別化においては、肝・脾・造血器病変をリスク因子とすべきと考えられる。

一般演題 4

治療に苦慮している Rosai-Dorfman 病を疑う組織球増殖症症例

山西 未穂、浅野 健、藤田 敦士、植田 高弘、前田 美穂

日本医科大学小児科学教室

症例は 17 歳男子。15 才 4 か月の時に頸部のリンパ節腫脹に気付き、当科を受診し頸部リンパ節生検を行った。CD163、CD68、S-100 蛋白が陽性で、CD1a 陰性の組織球系細胞の増殖があり、リンパ節構築は不明瞭であった。15 才 10 か月の時の生検ではリンパ節構築は更に不明瞭化し消失していた。組織球肉腫も考えられたが、症状はステロイドのみである程度の抑制は可能であり、Rosai-Dorfman 病に近い疾患と考えた。PSL 単独で 20mg/day ではリンパ節の増大などの増悪をみとめた。80mg/day ではリンパ節、血液検査ともに改善をみとめたが、リンパ節腫大は残存した。6-MP、MTX との併用、シクロスポリンを使用した。PSL の減量に伴い再燃した。LCH タイプの化学療法や PSL+2CdA 療法なども行ったが、治療中はリンパ節の縮小を認めたものの、治療の終了により症状は再燃した。現在ステロイドは 30 mg/day から減量できない状態が続いている。治療方針について非常に苦慮している症例である。

一般演題 5

維持療法中に再燃した中枢神経リスク病変陽性のランゲルハンス組織球症の幼児例

渡辺温子、田中竜平

埼玉医科大学国際医療センター 小児腫瘍科

左眼球突出および流涙にて発症したランゲルハンス組織球症の2歳女児。単純骨 XP にて頭蓋骨、顔面骨に多数の punched-out lesion、右第5,6肋骨に溶骨性病変あり、MRI にて両側眼窩後方に造影効果のある軟部陰影を認めた。肋骨病変部より組織生検を行い上記と確定診断し、BRAF V600E 変異を認めた。CRP 11.45 mg/dl, sIL2-R 2853 U/mL と高値で、病勢を反映するマーカーであった。尿崩症の合併はなかったが、単純性言語発達遅滞を認めた。JPLSG02 induction A を施行し、punched-out lesion の縮小とマーカーの低下を認めたため奏功していると考え、引き続き maintenance A を継続した。ステロイド投与中は左眼球突出が一時改善するものの、インターバルの間に再び突出していた。治療開始後18週頃より流涙の増加、CRP の上昇を認め、30週で punched-out lesion の拡大、sIL2-R の再上昇、眼球突出の悪化を認めた。failure と考え induction B を開始し、中枢神経合併症の高リスクと考え IVIG を施行した。現在 induction B 施行中であるが、眼球突出および流涙の軽減、sIL2-R の低下を認めている。しかし、依然として腫瘍の活動性が高い印象であり、今後の治療方針および中枢合併症予防につきご相談したい。

一般演題 6

LCHに関連した中枢神経変性病変に対し3年以上の長期 IVIG 投与を行った14例の臨床経過

塩田曜子^{1,2}, 今村俊彦², 森本哲², 今宿晋作²

1 国立成育医療研究センター 小児がんセンター、2 日本LCH研究会

【緒言】LCHに関連した中枢神経変性病変（ND-CNS-LCH）においては、神経症状の進行により著しくQOLを低下させる。病態の機序と至適治療法は明らかではなく、これまでにAraC, ATRA, IVIG等の治療が試みられている。今回我々は長期IVIG投与例の臨床経過を検討した。

【方法】LCH研究会参加施設のうち協力が得られた14例のIVIG治療経過を後方視的に解析した。ND-CNS-LCHの診断と臨床経過の評価にはMRI画像所見、EDSS、SARA、MMSEスコアおよび学業成績を用いた。

【結果】14例におけるLCH発症年齢は中央値1.8歳（0.2-4.9）、IVIG治療開始時年齢は中央値8.0歳（3.2-16.5）であった。MRI異常は小脳12例、基底核7例、橋3例、小脳萎縮は7例に認められ、11例に何らかの神経症状がみられた。MRI異常の検出から神経症状出現までの期間は中央値2.2年（0-11.9）であった。IVIG治療は11例で中央値7.8+年（3.3+11.8+）継続中であった。IVIG開始時EDSS低スコア（0-1.5）群7例のうち、4例は神経症状の進行なく、3例はEDSS 2.0-3.5に留まっていた。開始時EDSS高スコア（2.0-7.0）群の5/7例においても神経症状の進行なく経過していた。調査時点で12/14例は自力歩行が可能な状態を保っていた。各評価スコア中央値はEDSS 2.8（0-9.5）、SARA 5（0-39）、MMSE 28（3-30）、また学業成績は12/14例が平均以下であった。

【考察】ND-CNS-LCHの進行を妨げうる方法としてIVIGの有用性が示された。症例の蓄積と長期調査により病態と適切な治療法が明らかとなる可能性があり、さらなる検討が必要である。

【結語】ND-CNS-LCHの病初期からIVIG治療を長期に継続することにより、より良い状態でのQOLを保ち続けられる可能性がある。

特別講演

ランゲルハンス細胞組織球症の病態について

高知大学医学部病理学講座教授

村上一郎

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は、反応性疾患なのか腫瘍性疾患なのか議論されてきた。我々は、「腫瘍原性形質を有する異常ランゲルハンス細胞が何らかのトリガーに過剰反応した疾患」として LCH を捉える事が出来るのではないかという発症モデル (IL-1 ループモデル) を提唱した (Cell Commun Signal. 2015, 13(1):13.)。

【LCH】予後と関連するリスク臓器 (risk organ (RO)) への浸潤の有無等から, LCH-RO (+) (Letterer-Siwe disease) (10%) と LCH-RO (-) に分けられ, LCH-RO (-) はさらに, multisystem (MS)-LCH (Hand-Schüller-Christian disease) (20%) 及び single-system (SS)-LCH (EG) (70%) に分けられる。近年, monoclonality, BRAF 変異等が示された事等より, 腫瘍性疾患と考えられつつある (2008 年刊行の WHO 分類等)。しかし, 経過観察で良い亜型から死に到る可能性のある亜型まで何れにも BRAF 変異は認められる点等, 説明のつかない点があった。

【メルケル細胞ポリオーマウイルス (MCPyV)】2008 年にメルケル細胞癌から発見された。我々は, 2014 年に MCPyV と LCH に相関がある事を報告した。我々は, LCH-RO (+) 患者と LCH-RO (-) 患者の末梢血での MCPyV-DNA の有無 (有意差あり) を報告し (Human Pathology 2014, 45:119-126), MCPyV 感染が上記発症モデルのトリガー候補の一つではないかと考えている。今回の講演では, 共同研究者である高知大学医学部微生物学教室 (大畑雅典教授) の橋田裕美子助教の MCPyV 研究も併せて報告予定である。