

小児 LCH 治療ガイドライン (Vr.2010)

1. 単一病変型に対する治療

国内の小児を対象とした後方視的な解析では、多くの例に化学療法が行われ、再燃率は低く、死亡例はなかった¹⁾。単一骨型に対する化学療法の適応率は海外の観察研究²⁾に比べ高く(33% vs 8%)、再燃率は低かった(7% vs 18%)。特に、尿崩症の発症率が高いと言われる CNS リスク型³⁾では 70% 以上の例に化学療法が適応され、再燃率は 5% で尿崩症の発症はみられなかった。一方、CNS リスク型以外の単一骨型では、73% が無治療または局所療法のみで経過観察され、そのうち 90% 以上が再燃なく経過していた。皮膚病変型は、68% が無治療または局所療法で経過観察され、そのうち 8% が再燃し、無治療経過観察の 10% が多臓器型に移行した。再燃に影響する因子は見いだせなかった。これらのことより、

注：CNS リスク型とは眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う例をさす。

CNS リスク型以外の単一骨型、かつ、圧迫症状や著しい疼痛がない場合：無治療経過観察、搔爬術またはステロイド局所療法が推奨される。骨病変の完全除去を目的とした外科的処置は骨欠損を生じるため推奨されない。ただし、頭頂骨病変などで、脳の二次的な機械的損傷の危険性がある場合には、全摘除し人工骨を挿入することもある。

CNS リスク型、または、圧迫症状や著しい疼痛がある場合、経過観察中に病変の拡大がある場合：ビンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月が推奨される。

皮膚病変型：ステロイド外用剤で経過観察する。皮疹が拡大する場合、ビンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月が推奨される。多臓器型に移行する可能性があり注意深い観察を要する。

2010 年より日本において前向き観察研究である LSG-10 観察研究が開始される。

2. 多発骨型に対する治療

多発骨型は、生命予後は良好であるが、整形学的障害や尿崩症、難聴などの不可逆的病変が発現する可能性があり、これらの発症を低下させるために全身化学療法が推奨される。

国際臨床研究(LCH-III)では、VBL/PSL による 24 週間の治療が行われているが結果はまだ出ていない。日本の最初の臨床研究(JLSG-96)では、VCR/AraC/PSL、MTX/PSL を用いた 30 週間の治療が行われ、寛解導入反応率は 97%、再燃率は 24%、死亡率は 0%、3 年無イベント生存率 68.5% ± 8.3%、尿崩症の発症はなかった⁴⁾。2 番目の臨床研究(JLSG-02)では VCR/AraC/PSL、MTX/PSL、VBL/MTX/PSL+6MP を用いた 54 週間の治療が行われた。その中間解析では、寛解導入反応率は 91%、再燃率は 25%、死亡率は 1%、3 年無イベント生存率 65.3% ± 5.6% であった。全生存率、無イベント生存率ともに JLSG-96 と同等であった。

これらのことより、VCR/AraC/PSL または VBL/PSL による導入療法を用いた化学療法を 6-12 か月行うことが推奨される。

2010 年より日本において再燃率の低下をめざし JLSG-96/02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始される。

3. 多臓器型に対する治療

多臓器型は、生存率の向上と不可逆的病変の発症低下を目指し、全身化学療法が必須である。

日本の最初の臨床研究(JLSG-96)では VCR/AraC/PSL、MTX/PSL を用いた 30 週間の治療が行われた。寛解導入反応率は 76%、再燃率は 55%、死亡率は 5%、3 年無イベント生存率 28.8%±5.9%、尿崩症の発症率 13%であった⁵⁾。2 番目の臨床研究(JLSG-02)では VCR/AraC/PSL、MTX/PSL、VBL/MTX/PSL+6MP を用いた 54 週間の治療が行われた。その中間解析では、寛解導入反応率は 86%、再燃率は 29%、死亡率は 5%、3 年無イベント生存率 57.6%±5.6%であった。無イベント生存率は JLSG-96 を上回り、全生存率・無イベント生存率ともに VBL/PSL を用いた海外の臨床研究 (DAL-HX⁶⁾、LCH-I⁷⁾、LCH-II⁸⁾)の結果に比べ良好であった。

これらのことより、現在のところ多臓器型に対しては VCR/A から C/PSL による導入療法を用いた JLSG-02 が最も有効な治療と考えられる。治療レジメンの詳細は日本 LCH 研究グループのホームページ (<http://www.jlsg.jp>) に掲載されている。

参考文献

1. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, et al. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ; 54: 98-102.
2. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37: 108-114.
3. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 228-233.
4. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43: 627-643.
5. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, 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: 613-619.
6. Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin Padiatr*. 2000; 212: 139-144.
7. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001; 138: 728-734.
8. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111: 2556-2562.

表 1. 各病型の推奨治療ガイドライン

病型		推奨治療
単一 病変型	骨型	CNS リスク型以外、かつ、圧迫症状および著しい疼痛がない場合：無治療経過観察、搔爬術またはステロイド局所療法。骨病変の完全除去を目的とした外科的処置は骨欠損を生じるため推奨されない。 CNS リスク型、または、圧迫症状および著しい疼痛がある場合、経過観察中に病変の拡大がある場合：ビンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月（LCH-III または JLSG-02 special C）。
	皮膚型	ステロイド外用剤で経過観察。皮疹が拡大する場合、ビンクアルカロイドとステロイド剤を中心とする化学療法を 6 か月（LCH-III または JLSG-02 special C）。多臓器型に移行する可能性があり注意深い経過観察を要する。
多発骨型		VCR/AraC/PSL または VBL/PSL による導入療法を用いた化学療法を 6-12 か月。（LCH-III、JLSG-96 または JLSG-02） 2010 年より JLSG-96/02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始。
多臓器型		VCR/AraC/PSL による導入療法を用いた化学療法を 12 か月（JLSG-02）。 2010 年より JLSG-02 を改変した LSG-10 臨床研究が開始。

CNS リスク型：眼窩、側頭骨、乳突洞、蝶形骨、頬骨、篩骨、上顎骨、副鼻腔、前頭蓋窩、中頭蓋窩に病変があり軟部組織腫瘍を伴う例。

厚生労働科学 難治性疾患克服研究事業

平成 21 年「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の病態解明と診療研究」班

森本 哲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科

藤本純一郎 国立成育医療センター研究所

石井榮一 愛媛大学医学部小児医学

今村俊彦 京都府立医科大学小児発達医学

塩田曜子 国立成育医療センター固形腫瘍科

福田冬季子 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科

吉川一郎 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科

五味 玲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児脳神経外科