

## 一般演題 1

### 頭頸部腫瘍として発症したランゲルハンス細胞組織球症の一例

手束真理、富澤大輔、大川哲平、高木正稔、長澤正之、水谷修紀

東京医科歯科大学医学部付属病院小児科

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症は、骨病変を示すものが80%と最も多く、他、皮膚・肝臓・リンパ節・肺などに浸潤することが知られている。今回、頭蓋内に占拠病変として発症し、横紋筋肉腫との鑑別を要した症例を経験したので報告する。

【症例】症例は1歳男児。受診2ヶ月前から鼻汁があり、抗生剤で改善しない難治性の中耳炎を診断された。前医入院時に、右滲出性中耳炎、急性副鼻腔炎と診断されSBT/ABPCで治療開始されたが、その後も炎症反応は改善なかった。副鼻腔X線・CTで腫瘍性病変を認められたため精査加療目的に当院を紹介され当院に入院した。入院後、造影CT・MRIでは、右副鼻腔を中心に左の副鼻腔、頭蓋底まで至り、鼻腔・口蓋底を圧排し、骨破壊を認める7cm台の腫瘍を認めた。PET-CTでは集積を認め、横紋筋肉腫を疑い、生検を行った。腫瘍は右眼窩内にも浸潤し視神経を圧迫する可能性もあり、診断前に横紋筋肉腫の治療に基づきVAC療法を1クール行った。ランゲルハンス細胞組織球症と診断後、JLSG02のprotocolに基づき、Induction A therapyを施行したが、腫瘍は縮小するも70%以上の腫瘍の残存を確認し、Induction B2 therapyを施行した。腫瘍は初回の50%ほどに縮小したことを確認し、Maintenance Bを開始した。開始3か月後の評価では、10%ほどに腫瘍は縮小を認めており、現在も継続中である。

【考察】ランゲルハンス細胞組織球症は、多臓器に発生する可能性があり、常に鑑別を挙げる必要がある。また、このような症例での晩期合併症などについても注意して経過をみる必要がある。

## 一般演題 2

### 2-CdA、AraC 併用療法が著効した難治性 LCH の一例

小林千佳、大川哲平、手束真理、富澤大輔、今井耕輔、高木正稔、梶原道子、長沢正之、  
森尾友宏、水谷修紀  
東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

【はじめに】近年、難治性 LCH に対する 2-chlorodeoxyadenosine(2-CdA)、cytarabine (AraC) 併用療法の有用性が報告されている一方、その適応や安全性については未だ不明な点も多い。今回我々は既存治療に抵抗性でかつ、ステロイド依存状態となった難治性 LCH に対して 2-CdA、AraC 併用療法が著効し、安全に治療を遂行できた一例を経験したので報告する。

【症例】7 ヶ月女児。難治性湿疹で発症し、その後著明な胸腺腫大と肝脾腫、血球減少、DIC を呈して皮膚生検 (CD1a, S100, Langerin, CD123, Kp-1 陽性) にて LCH MS-RO(+) と診断した。JLSG-02 protocol Induction A にて治療開始したが、発熱、呼吸障害が持続したため反応性不良と判断し 10 日後に JLSG-02 protocol Induction B2 に変更した。発熱、呼吸障害に対して頻回の hydrocortisone 投与を要したものの徐々に改善を認め、Induction B2 終了時には臓器腫大についても一部改善 (NR) を認めた。しかし Prednisolone(PSL)減量に伴って再び発熱や臓器腫大の増悪を認めたほか、その後の ID-MTX 治療においても PSL 投与依存性の発熱と炎症反応上昇を反復したため、既存治療では効果不十分と判断し、2-CdA、AraC 併用療法を施行した。重篤な感染症を併発することなく経過し、1 コース施行後には著明な胸腺縮小を認めた。2 コース終了後に維持療法へ移行したが、PSL を漸減終了でき寛解を維持している。

【考察】難治性の乳児 LCH 例に対する 2-CdA、AraC 併用療法によって PSL 依存状態を脱し、臓器腫大の改善を得ることが可能であった。2-CdA は一部に MDS 発症の報告はあるものの、乳児など年少児に多い難治性 LCH に対する AraC との併用療法は、晩期障害の点からも予後を改善する可能性があると考えられる。今後どのような症例に対して 2-CdA、AraC 併用療法が有用であるのかについて症例の蓄積とさらなる検討が望まれる。

### 一般演題 3

#### 消化器症状にて発症した治療抵抗性 LCH に CBT を施行した一例

伊藤理恵子、工藤寿子

静岡県立こども病院 血液腫瘍科

初診時 1 歳 6 ヶ月の女兒。嘔吐、下痢、経口摂取不良にて発症し近医受診。低アルブミン血症を認め蛋白漏出性胃腸症の疑いにて当院紹介となった。上部消化管内視鏡にて十二指腸球部から水平脚にかけて粘膜の著名な浮腫と数石上の隆起を認めた。同部位からの粘膜生検にて好酸球性胃腸炎と診断し PSL を開始した。PSL 開始後、消化器症状改善するも減量に伴い増悪を繰り返し、約 4 ヶ月後に漸減終了した。PSL 終了 1 ヶ月後に消化器症状の悪化を認め入院。この時に尿崩症、腎機能障害を併発した。尿崩症精査のために頭部 MRI 施行したところ、下垂体後葉の高輝度消失と下垂体茎の肥厚、後頭蓋骨の非骨化を認め LCH が疑われた。骨生検と再度消化管粘膜生検を施行して LCH の診断が得られた。全身検索にて消化管、多発骨、骨髄、下垂体、胸腺、肝、腎盂への浸潤を認めた。ただちに PSL を開始し、JLSG induction A に従い、化学療法を開始した。PSL 開始後症状速やかに改善したが寛解導入療法後の画像評価では SD であった。その後、PSL 投与終了するたびに症状の再燃を認め、治療抵抗性と判断。2CdA+HD-AraC を施行した後に臍帯血移植を施行した。前処置は Flu+LPAM+TBI2Gy、GVHD 予防は CyA+sMTX。移植後早期に血球貪食症候群を来したが PSL 投与にて改善した。その後は大きな副作用なく経過。PSL はゆっくりと漸減終了。現在、消化器症状及び尿崩症等認めていない。

消化器浸潤を伴う LCH は比較的稀で治療抵抗性であることが多く、2nd line therapy や造血幹細胞移植を必要とすることが多い。難治例に対する 2CdA の使用や幹細胞移植の適応に関して文献的考察を加え報告する。

## 一般演題 4

### 小児ランゲルハンス細胞組織球症における再燃反復例の長期予後

塩田曜子 1)、宮寄治 2)、中澤温子 3)、森鉄也 1)、恒松由記子 4)

国立成育医療研究センター 腫瘍科 1)、放射線診療部 2)、病理診断部 3)、  
こども教育宝仙大学 4)

【はじめに】ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の生存率は臨床研究の成果により 90%以上を達成しているが、多発病変例の約 40%が再燃をきたす。再燃例では尿崩症、中枢神経変性病変などの重大な晩期合併症の増加が知られているが、再燃の予測因子および最適な治療法は明らかではなく、LCH 診療における最大の問題である。再燃例の臨床像をより明らかにすることを目的に、再燃反復例の長期予後について検討を行った。

【対象・方法】1966 年から 2012 年までに国立小児病院・当センターを受診し、詳細な臨床情報が得られた LCH 101 例のうち、経過中に再燃が確認された 44 例を対象として臨床経過について検討した。全 101 例の観察期間中央値は 7.4 年 (0.2-34.8 年) であった。

【結果】再燃 44 例 (43.6%) の病型は、多臓器型 54 例中 35 例 (64.8%)、多発骨型 16 例中 6 例 (37.5%)、単一骨型 23 例中 2 例 (8.7%)、および肺単独 1 例であった。3 回以上の再燃反復は 44 例中 27 例 (61.4%)、5 回以上の再燃は 14 例に認められた。再燃部位は主に骨、耳、皮膚であった。LCH の診断から初回再燃までの期間は 1 年以内が 61.3%、2 年以内が 79.6%を占め、3-5 年経過後は 5 例であった。さらに次の再燃までの期間は、最も遅い例では 18 年ぶりという症例を経験した。尿崩症 18 例、下垂体前葉ホルモン異常 9 例、中枢神経変性病変は 5 例に合併した。

【考案】活動性病変消失後の LCH 再燃例においては、一般に治療反応性が良く生命予後には関与しないことから安易な治療強化は推奨されない。しかし晩期合併症の問題から、再燃率低下を目指した治療法の開発が望まれる。小児期発症例の一部では成人となっても骨病変を反復している例が経験され、長期フォローの重要性が示された。再燃のリスク因子解析を含めた前方視的な臨床研究の成果が期待される。

## 一般演題 5

### ランゲルハンス細胞組織球症における血清オステオポンチンの解析

翁 由紀子、森本 哲

自治医科大学 小児科学

【背景】ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は、腫瘍性疾患であるが、炎症性疾患としての性質ももつ。我々は、LCH 患者血清において、炎症性サイトカイン/ケモカインが有意に上昇していることを明らかにした。Allen らは、破骨細胞による骨破壊に関与するオステオポンチン(OPN)が LCH 細胞に多量に発現していることを報告した。一方、関節リウマチでは血清中 OPN 濃度が病勢を反映することが報告され、抗 OPN 抗体の臨床試験が行われている。今回、我々は、LCH において、血清 OPN 濃度が病勢を反映するかどうかを検証した。【方法】インフォームドコンセントが得られた、多臓器型 LCH 28 例（平均年齢 3.5 歳 : 0.4 歳 - 11.3 歳）、単一臓器型 LCH 20 例（平均年齢 6.7 歳 : 0.9 歳 - 19.0 歳）、対照（病勢の安定した非炎症性疾患の患者）26 例（平均年齢 5.5 歳 : 0.3 歳 - 17.0 歳）を対象とした。LCH 患者は診断時の検体を用いた。血清 OPN 濃度を ELISA System で測定した。病型別に比較し、Student t test で検定した。【結果】血清 OPN 濃度は、多臓器型 LCH で  $190.8 \pm 260.5$  ng/ml、単一臓器型 LCH で  $73.4 \pm 44.4$  ng/ml、対照で  $59.7 \pm 44.9$  ng/ml であった。各群で年齢を合わせた検定では、多臓器型 vs 対照 :  $p=0.01$ 、単一臓器型 vs 対照 :  $p$  値=0.31、多臓器型 vs 単一臓器型 :  $p=0.03$  であった。【考察】血清 OPN 濃度は、多臓器型では、対照・単一臓器型と比較して有意に高値であり、LCH の病勢を反映していることが明らかとなった。OPN には破骨細胞活性化作用のほか、炎症性サイトカイン/ケモカインとしての機能も報告されており、LCH における組織破壊に OPN が関与している可能性がある。今後、OPN と LCH の関係がより明らかになれば、抗 OPN 抗体が多臓器型 LCH の治療選択肢となるかもしれない。

## 一般演題 6

### ランゲルハンス細胞組織球症の新規発症モデルの提唱

#### —腫瘍性性格を背景とする炎症と亜型との関係—

村上一郎 1)、松下倫子 1)、桑本聡史 1)、林 一彦 1)、今村俊彦 2)、森本 哲 3)、今宿晋作 4)、岡 剛史 5)、吉野 正 5)

鳥取大学医学部 1)、京都府立医科大学 2)、自治医科大学 3)、高砂西部病院 4)、

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 5)

LCH は腫瘍であるが、炎症関連因子と亜型に相関がある事を報告してきた。例えば、SHP-1 は、Toll-like receptor (TLR) signaling pathway に於いて、インターフェロン産生を増強するが、発現が multisystem LCH で高い事を示した。また、インターロイキン 17 (IL-17A) はウイルス感染に対する防御に関わるが、IL-17A レセプターの発現が multisystem LCH で高い事も報告した。さらに、GSE16395 や GSE35340 等の mRNA データの再解析をし、LCH 細胞に於いて、TLR signaling pathway に関わる遺伝子の発現が高い事も見出した。

我々は、炎症のトリガーとして、成人皮膚常在ウイルスとみなされつつあるメルケル細胞ポリオマウイルス (以下 MCPyV) が関与するか否かについて PCR 法を用いて検討した。

有意に LCH 病変組織内に低ウイルス量で高頻度 (12/13) の MCPyV-DNA の増幅が見られる事を見出した。この中には、大腿骨病変部に MCPyV-DNA 増幅が証明され、さらに 1 年後の再発部位 (肋骨) にも MCPyV-DNA 増幅が証明された例が含まれている。また、ハイリスク臓器浸潤を有する亜型で、血液単核細胞中にも MCPyV-DNA 増幅が有意に認められた。

MCPyV は 2 才未満の血清抗体価陽性率は 0% であるが年齢と共に上昇し、不顕性感染の状態で多くの成人に感染している。BRAF 変異等の異常を有する前駆 LCH 細胞は MCPyV に過剰な反応を示し、LCH を発症している可能性があると考えられる。MCPyV 感染が初感染か否か、血中 MCPyV の有無、LCH 組織内 T 細胞が Th1 優位か否か等も、亜型規定に関与する可能性がある。この新規モデルは、MCPyV や TLR signaling pathway に関与する因子が治療ターゲットになり得る可能性を示唆する。

## 特別講演

### 腫瘍に伴う骨破壊病変の形成機序とその病態

徳島大学大学院生体情報内科学 安倍正博

骨は正常造血幹細胞や白血病幹細胞のニッチを形成し、腫瘍細胞の維持生育に骨微小環境が深く関与する。多発性骨髄腫は、骨に親和性を持ち進行性の骨破壊病変を形成し、骨病変部微小環境に依存性した治療抵抗性を獲得する。我々はこの特異な骨髄腫細胞の生育環境を理解し新たな治療戦略を構築するため、腫瘍増殖と骨代謝の制御機構との関わりを含めた統合的なアプローチを進めてきた。これまでに我々は、骨髄腫細胞由来 MIP-1 $\alpha/\beta$  が RANKL 依存性に破骨細胞形成を促進し(Abe, et al. Blood 2002)、骨破壊と腫瘍増殖をもたらす(Abe, et al. Blood 2004, Leukemia 2006)、さらに骨髄腫細胞由来 Wnt 阻害因子や骨吸収部で骨から動員される TGF- $\beta$  は骨芽細胞分化を強力に抑制し骨喪失を来すことを報告した(Oshima, et al. Blood 2005)。次いで、TGF- $\beta$  阻害薬は骨髄腫骨病変部の骨芽細胞分化抑制を解除し骨形成を誘導し、このようにして誘導された成熟骨芽細胞は、その前駆細胞である骨髄間質細胞とは逆に骨髄腫細胞にアポトーシスを惹起することを見出した(Takeuchi, et al. PLoS One 2010)。また、骨髄微小環境との共存により骨髄腫細胞で大きく発現が亢進する因子としてセリンスレオニンキナーゼ Pim-2 を同定し、Pim 阻害薬により骨髄腫細胞に著明な細胞死が誘導されることを報告した(Asano, et al. Leukemia 2011)。さらに、骨髄腫骨病変部では骨髄間質細胞側にも Pim-2 が発現誘導され、骨芽細胞分化抑制の枢軸的な下流シグナル媒介因子であることを発見した。現在、骨形成誘導作用を併せ持つ画期的な抗腫瘍薬として Pim 阻害薬に着目し検討をすすめている。また、多発性骨髄腫や骨転移癌は、解糖系の亢進により自らが乳酸を産生するとともに骨髄内で進展し強力な酸産生細胞である破骨細胞を誘導・活性化し、骨病変部に高度な酸性微小環境を形成している。酸環境内では骨髄腫細胞やその side population (SP) 分画の生存シグナルやエネルギー代謝経路が活性化され、薬剤耐性が惹起されることが明らかとなり、骨病変と腫瘍細胞のメタボリズムの亢進に着目した薬剤耐性の克服法を目指し検討を行っている。