

一般演題 1

著明な T リンパ球減少に伴いニューモシスチス肺炎を合併したランゲルハンス細胞組織球症の乳児例

川原勇太、和田聖哉、植田綾子、尾崎理史、新島 瞳、早瀬朋美、森本 哲
自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科

【はじめに】胸腺浸潤を伴うランゲルハンス細胞組織球症(LCH)は、T リンパ球減少をきたすことがある。著明な T リンパ球減少に伴いニューモシスチス肺炎を合併した LCH の乳児例を経験した。

【症例】4 か月男児。生後 1 週頃から顔面・体幹に小丘疹が出現した。2 か月時に両側顎下部リンパ節腫脹を認めた。4 か月時に顎下部リンパ節腫脹が増大し両側後頭と腋窩にもリンパ節腫脹が出現したため入院した。発熱はなかったが、両肺に湿性ラ音を聴取し SaO₂ 93%と軽度低下、季肋下に肝臓を 4 cm、脾臓を 3 cm触知した。WBC 7700 (N 75%, L 20%, E 1%, B 1%, M 3%)、リンパ球マーカー：CD3+ 19.0%, CD4+ 11.1%, CD8+ 5.6%, CD19+ 53.7%, CD56+ 21.5%と T リンパ球、特に CD8 陽性細胞の著明な減少があり、CRP 5.0 mg/dl、ESR 17/h と炎症反応を認めた。造影 CT で、微小石灰化を伴う胸腺腫大、両肺に多発性の結節と嚢胞を認めた。全身骨単純 X 線で骨破壊像はなかった。後頭リンパ節生検で CD1a 陽性の組織球のびまん性浸潤を認め LCH と診断した。著明な T 細胞減少があったため日和見感染症を考慮し感染症スクリーニングをしたところ、βD グルカン 78.9 pg/ml と上昇し喀痰のニューモシスチス PCR 陽性で、ニューモシスチス肺炎の合併と診断した。ST 合剤と PSL を先行投与し、LCH-12 による寛解導入療法を開始した。VCR/Ara-C を 1 コース終了した時点で、皮疹とリンパ節腫脹は消失し、肝脾腫大・肺病変も改善した。炎症反応は正常化し、リンパ球マーカーも CD3 51.3%、CD4 38.8%、CD8 11.6%と改善した。また、βD グルカンとニューモシスチス PCR も陰性化し呼吸状態は安定している。

【結語】胸腺浸潤を伴う LCH では、発症時、著明に T リンパ球減少し日和見感染をきたすことがある。免疫能評価と感染症のスクリーニングを行うことが重要である。

一般演題 2

種々の治療を行ったが中枢神経症状の悪化を認めている LCH の 1 例

市川大輔 1)、服部浩佳 1)、2)、花田 優 1)、秋田直洋 1)、市川瑞穂 1)、前田尚子 1)、後藤雅彦 1)、堀部敬三 1)、2)

国立病院機構名古屋医療センター小児科 1)、同 臨床研究センター 2)

症例は 5 歳男児。生後 2 か月で皮疹が出現、生後 7 か月で皮膚生検を行い LCH と診断された。胸腺腫大を伴っており、病型は多臓器多病変型;MM であった。JLSG02 プロトコールで治療を開始し、Induction A, Maintenance A, Maintenance C と治療を進め 1 歳 8 か月で治療を終了した。

1 歳 10 か月で縦隔腫大と皮疹の再燃を認め、JLSG02 の Protocol B1 を開始し、Maintenance B, Maintenance C と治療を進めた。皮膚病変の改善が乏しく、骨病変も認めたため、Maintenance C は(a),(b)を 5 コースにて終了した。2 歳 10 か月からは AraC+VCR+PSL を 4 コース、続いて Maintenance A の(a),(b)を 8 コース施行した。3 歳 9 か月より Maintenance C を開始し、(a),(b)を 7 コース施行した。皮膚病変の改善を認めたため治療終了とした。このとき MRI で小脳と大脳白質に T2 高信号域を認めているが、神経症状はみられなかった。

4 歳 6 か月で皮膚病変の再燃あり、AZA+MTX による加療を 10 週間にわたり行った。4 歳 8 か月からは神経症状として企図振戦が出現し AraC+VCR+PSL による加療を行った。しかしながら、皮膚病変、神経症状の改善はなく cladribine 投与を 3 コース施行した。その後も症状の改善が乏しく、5 歳 1 か月からは AraC 単剤投与を行っている。皮膚病変は改善しているものの、神経症状は進行がみられ 5 歳 3 か月から、IVIg を月 1 回の頻度で併用している。頭部 MRI では小脳と大脳白質の T2 高信号域が拡大している。

乳児期発症の LCH は多臓器型を示すことが多く、慢性の経過を辿ることが多いとされている。本症例においては種々の治療後においても中枢神経病変の増悪がみられ、今後の治療法を検討中である。

一般演題3

当科において初発時に発熱を認めたランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の患者の検討 —初発時の発熱が難治性 LCH の予測因子となる可能性について—

小林賢子 1)、古賀友紀 1)、小野宏彰 1)、中島健太郎 1)、石村匡崇 1)、高田英俊 1)2)、原 寿郎 1)
九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科) 1)、同 周産期・小児医療学 2)

【背景】LCH は腫瘍と免疫異常の性質を併せ持つ疾患である。体細胞遺伝子異常の関与が腫瘍性疾患であることを示唆する一方、局所と全身のサイトカイン産生亢進や免疫担当細胞の集簇は免疫異常を示唆する。LCH 患者の一部は初発時発熱を呈するが、病勢スコアの一項目に過ぎず難治性予測因子とされていない。発熱は簡便な指標である。発熱例の臨床像を検討し統計学的解析を行った。

【対象】1998～2012年に当科で診療したLCH患者43人中、初発時の発熱有無が診療録に明確に記載され追跡期間2年以上の児34人(男:女=17:17、月齢中央値31.5か月)を後方視的に検討。初発時38°C以上の発熱がありLCH以外に原因の認められない患者は9人だった。2歳未満7人・2歳以上2人、多臓器型7人・多発骨型2人、リスク臓器有3人・無6人。治療反応性は、3人が抵抗性、3人再発、1人が抵抗性と再発、2人は再発や抵抗性を認めなかった。

【難治性予測因子解析】発熱、および既知の予測因子である病変範囲(多発・単一)、年齢(2歳未満・以上)が難治性(治療抵抗性/再発)に寄与するか、ロジスティック回帰を行った。単変量解析では発熱のOR 40.2 (p -value<0.001)、2歳未満のOR 6.2 (p =0.0283)、多発病変のOR 16.9 (p =0.0022)であった。多変量解析で年齢と病変範囲を調整後も発熱はOR 13.8 (p =0.0405)であった。

【考察】当科では初発時に発熱を伴うLCH患者には難治傾向が見られ、病変範囲や年齢と独立した予測因子であった。LCHの発熱は、炎症または視床下部病変による体温調節障害と考えられる。視床下部浸潤を認めない場合、発熱は免疫担当細胞の異常増殖やLCHへの抗腫瘍免疫など複雑な要因により起こると考えられ、ステロイドや免疫抑制剤の必要性や位置付けを明確にする上でもLCHの免疫病態の解明が重要である。

一般演題 4

血清サイトカインプロファイルの解析はランゲルハンス細胞組織球症の病勢把握に有用である～好酸球性肉芽種症と Letterer-Siwe 病におけるサイトカインプロファイルの相違～

伊川泰広、西村良成、野口和寛、福田正基、藤木俊寛、黒田梨絵、荒木来太、前馬秀昭、谷内江昭宏
金沢大学附属病院小児科

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は古典的に好酸球性肉芽種症（EG）、Hand-Schuller-Christian 病、Letterer-Siwe 病（LSD）の3つに分類される。なかでも LSD は致死合併症である血球貪食症候群（HPS）を高頻度に発症するため、HPS の病勢を把握することは重要である。過去に我々は、LCH 症例の血清サイトカインプロファイルを検討し、LSD 症例では血清サイトカイン値の上昇がみとめられる事、HPS 合併症例では血清 IL-18 値が有意に上昇する事、腫瘍細胞は IL-18 を産生していない事を報告した（2014 年小児血液がん学会）。今回我々は LCH 6 症例の血清サイトカイン値を継時的に測定し、化学療法前後でサイトカインプロファイルを検討したので報告する。

【対象と方法】EG 3 症例と LSD 3 症例の計 6 症例を検討した。ELISA 法を用いて血清サイトカイン値（sTNFR1, sTNFR2, IL-18, neopterin, IL-6）を測定した。2 症例は JLSG LCH-02 プロトコール、4 症例は JPLSG LCH-12 プロトコールにて加療を行った。

【結果】EG 3 症例では経過を通して血清サイトカイン値の変動はなく正常域だった。椎体の単独再発を認めた EG 症例においても再発時の血清サイトカイン値は正常域だった。一方、LSD 3 症例では、上昇していた各種血清サイトカイン値は治療とともに低下し治療効果判定に有用だった。維持療法中に LSD の再燃を疑わせる皮疹を繰り返し発症した症例では、血清サイトカイン値の再上昇はみとめられなかったが正常域までは達しておらず、病勢が沈静化していないことを示唆した。

【考察】LSD では血清サイトカインプロファイルの解析は病勢を把握する上で有用だった。また、皮疹を呈した症例では血清サイトカイン値が正常域に達しておらず、治療終了時期を推定する上でも血清サイトカインプロファイルの解析は有用だと示唆された。EG の腫瘍性病変や LSD の皮疹出現に対して血清 IL-18 値は変化しないことから、LSD における HPS 合併機序を考察する上で興味深い。

【結語】LSD 患者の血清サイトカイン値は、病勢把握をする上で重要な指標だと考えられた。

一般演題 5

皮膚のみに多発結節を生じた成人 Langerhans 細胞組織球症の 1 例

井上卓也、高原佳奈子、森 慎子、三砂範幸、成澤 寛

佐賀大学医学部内科学皮膚科

64 歳、女性。2012 年夏ごろより、腰部に小丘疹が多数出現し、次第に上腕や前胸部に拡大した。近医での皮膚生検にて Langerhans 細胞組織球症と診断され、2013 年 3 月に当科を紹介された。初診時、前胸部・腰部・上肢を中心に 1cm 大までの紅色結節が散在していた。病理組織学的所見では、真皮全層に大型の核と淡明な広い細胞質を持つ細胞と、小型リンパ球がびまん性に浸潤していた。腫瘍細胞は CD1a 陽性であり、電子顕微鏡で Birbeck 顆粒を確認した。PET-CT にて内臓病変を認めなかったため、単一臓器多病変型と診断した。PUVA-bath 療法、プレドニゾン単独内服療法を行ったが、病勢を抑えることが出来なかった。2013 年 11 月頃より結節は急速に増大・増数し、顔面にも拡大した。背部や前胸部の結節は互いに融合し、敷石状の外観を呈するようになった。その後、エトレチナート内服療法(0.8mg/kg)や 6-MP 内服療法(1.5mg/kg)を行ったが、十分な効果を認めず、肝機能障害が出現したため中止した。2014 年 5 月より、JLSG-02 Special C 療法 (VBL, PSL, MTX, 6-MP 併用療法) を開始した。結節は次第に平坦化し、色素沈着を残して消失したが、結節の新生も一部で認め、病勢を完全に抑えることが出来なかった。経過中、6-MP を 1mg/kg まで増量すると肝機能障害が出現し、6-MP の減量を余儀なくされた。2015 年 1 月までで 9 か月のプロトコールが終了した段階で、結節・紅斑が残存している。その後は 6-MP のみ継続中である。現時点で皮膚以外の臓器に病変を認めていないが、皮膚症状が顕著で QOL の低下を来しており、今後の治療方針について苦慮している。

一般演題 6

重篤な病態となった成人肺 LCH 症例

三澤真人 1)、矢部博樹 1)、水谷尚雄 2)、高田尚良 3)、今宿晋作 4)、八木知人 5)
赤穂中央病院内科 1)、同 呼吸器外科 2)、岡山大学大学院腫瘍病理 3)、西部高砂病院血液内科 4)、
京都府立医科大学ゲノム医科学 5)

【症例】40 歳前半の男性。20 年以上の喫煙歴。2013 年頃より禁煙にて改善する持続性咳嗽が出現。2014 年 5 月より咳嗽が持続。粟粒結核や転移性肺癌が疑われ当院呼吸器外科紹介となった。入院時、発熱と軽度の拘束性呼吸障害がみられたが急速に呼吸困難が悪化。肺生検にてリンパ系疾患疑いとなり第 5 病日内科相談となったが呼吸状態の緊急性よりステロイドミニパルスを実施。症状は軽快したがステロイド減量により第 8 病日には再度症状が出現。病勢よりプレドニゾロン先行の CHOP 療法を施行。経時的に呼吸状態・全身状態の改善をみた。第 19 病日、LCH (S-100(+), CD1a(+), Langerin(+)) の病理診断をえたが BRAF 変異はなかった。第 27 病日より症状再燃のためステロイド 1mg/kg を開始。症状改善のためステロイド 0.6 mg/kg/日に減量したが第 65 病日に激しい腰痛・両膝関節痛が出現。DIC を合併したが発熱は認めずステロイド減量に伴ったマクロファージ活性化症候群様の病態と判断。DIC 治療とともに激しいサイトカインストームを改善させる目的で CyA・ステロイドパルスなど開始。ステロイド減量に伴い激しい痛み出現のためクラドリビン投与を開始したが造血抑制時にブドウ球菌類による敗血症を合併。更に左陳旧性慢性硬膜下血腫と左脳浮腫、重篤な神経症状が出現。その後軽度見当識障害は残るが症状は改善。抗腫瘍剤投与を含む免疫抑制療法を継続し第 152 病日まで全身状態は安定していたが第 153 病日に肺炎・感染性腸炎から敗血症を合併し 157 病日死亡された。

【まとめ】一般に成人肺 LCH の予後は比較的良好であるといわれるが、本例のようにステロイドを含む強い免疫抑制療法を必要とする LCH 症例には厳しい感染症対策が必要であった。

一般演題 7

30年以上の経過で肺性心を呈した多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症の1例

徳井宏太郎 1)、田中宏明 1)、下川一生 1)、岡澤成祐 1)、神原健太 1)、猪又峰彦 1)、山田 徹 1)、三輪敏郎 1)、松井祥子 1)、林 龍二 1)、野村恵子 2)、金兼弘和 3)、戸邊一之 1)
富山大学第一内科 1)、同 小児科 2)、東京医科歯科大学小児科 3)

本症例は 2009 年の LCH 研究会学術集会一般演題で本大学より報告した 1 症例である。その後の経過で肺性心を呈したため報告する。症例は 56 歳男性。18 歳時に会社の検診で胸部異常陰影を指摘された。その後気胸を繰り返し 22 歳時の手術で得られた肺切除標本で Langerhans cell histiocytosis と診断された。50 歳までの経過で病的骨折・尿崩症・難治性皮膚潰瘍をみとめ、51 歳時に当院小児科で VBL、PSL、MTX、6-MP による化学療法が行われた。発熱・骨痛・皮膚症状の著明な改善をみとめ、以後経過観察されていた。2013 年 11 月の定期受診時に低酸素血症をみとめ HOT 導入が提案されていた。2014 年 4 月全身浮腫をみとめるようになり緊急入院した。心エコーで著明な右室の拡張と左室の圧排をみとめ、右心不全と診断した。2 型呼吸不全・血圧低下をみとめ NPPV 装着・ドブタミン投与を要したが、3 週間で NPPV 離脱しリハビリを経て入院 3 か月で HOT 導入し退院となった。肺 LCH では肺高血圧症を伴うことがあり肺高血圧症ニース分類では 5 群に分類される。肺動脈性・肺静脈性・肺病変進行や低酸素に伴うものなど様々な原因で肺高血圧症を呈しうる。本症例では右心カテーテルは行っていないが、上記治療が奏功し HOT 導入と内服強心薬・利尿薬内服で安定して外来加療が可能となっており、肺血管床減少と低酸素状態持続による肺血管攣縮が原因ではないかと考えた。すでに肺病変が進行している LCH 患者では肺性心を呈する可能性があり注意を要する。

特別講演

成人におけるランゲルハンス細胞組織球症：肺病変を中心に

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長

井上義一

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)は、ランゲルハンス細胞の増殖と臓器浸潤により特徴付けられる稀な疾患であり、多臓器に多彩な臨床像を示す。成人と小児では、病巣の分布が異なり、病態も異なると考えられている。成人では肺病変が主体で喫煙関連肺疾患として扱われることが多く、ランゲルハンス細胞の反応性増殖と考えられている。小児では肺外病変が多く、同細胞の腫瘍性クローン性増殖と考えられている。LCHは厚生労働省難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象疾患、奨励研究分野の対象疾患として成人、小児領域で調査研究が進められてきたが、現在、新しい難病制度の下、指定難病の候補に挙げられている。

成人の LCH については呼吸不全に関する調査研究班を中心に、何度か全国調査が行われてきたが、2013年、小児血液学会 HLH/LCH 委員会と呼吸不全に関する調査研究班との共同調査で、肺病変を中心に全年齢の調査が行われた。その結果、87例の LCH 患者（呼吸器科 64例、小児科 23例）が登録され、肺、胸膜病変は 30歳前後にピークがあり、肺外病変は若年に認められた。成人は禁煙、ステロイド、小児では化学療法で治療されていた。7例が死亡していた（4例は呼吸不全）。成人に認められる LCH について、全国調査の結果と文献を紹介しながら、診断と治療の問題点と今後の展望を示したい。

謝辞：本発表にあたり、小児血液学会 HLH/LCH 委員会、厚労科研呼吸不全に関する調査研究班、大阪呼吸期シンポジウムで関係された諸先生方に深謝いたします。