

一般演題 1

高齢発症の中樞神経変性病変を伴う Langerhans histiocytosis の 1 例

藤尾由美

平塚市民病院 皮膚科

症例は 75 歳女性。2 年ほど前より全身に掻痒を伴う皮疹が出現。同時期から歩行時のふらつき、食思不振を認め、近医にて内視鏡などの検査はうけていたが自律神経失調症として対象療法のみ行われていた。近医皮膚科にて外用にても改善しない事や特異的な皮疹の分布から当科を紹介受診。受診時は体幹部を中心に細かい痂皮を伴う紅褐色調の丘疹が散在していた。多弁や歩行のふらつきを認めていた。9 ヶ月で 5 kg の体重減少も認めていた。

皮疹の病理組織にて表皮内から表皮直下に異型性伴う組織球様細胞とリンパ球の浸潤を認めた。浸潤している細胞は免疫染色にて CD1a, S100 陽性であり、Langerhans histiocytosis (LCH) と診断した。CTにて多臓器の浸潤像は認めなかった。X-p、CTでの骨病変は認めなかったが、後日施行した骨シンチグラフィでは肋骨や膝周囲などに取り込みを認めた。頭部 MRIにて小脳、橋、に T2 強調画高信号を認めたが、頭蓋内の腫瘍性病変や下垂体に異常所見は認めなかった。以上より、骨、皮膚病変と、中樞神経の変性を伴う LCH と診断した。

皮疹に対しては NBUBV やステロイド、タクロリムス軟膏の外用にて加療しているが症状は横ばいである。中樞神経変性症状に対して、月に 1 回の IVIG 療法を 6 ヶ月行ったが症状の改善は認めず、症状は進行している。

中樞神経変性症状に対する治療に関してご意見を伺えたら幸いです。

一般演題 2

頭部ランゲルハンス細胞肉腫の1例

三木田直哉 1), 野際智子 1), 土井直孝 1), 金澤伸雄 1), 山本有紀 1), 古川福実 1), 西川彰則 2), 野田泰孝 3), 藤本正数 4)

1 和歌山医科大学大皮膚科、2 同 血液内科、3 同 放射線科、4 同 人体病理学教室

76歳、男性。4ヶ月程前から頭部に皮膚腫瘍が出現し、徐々に増大傾向を認め、また近傍に小腫瘍が出現し、近医皮膚科受診。生検にてランゲルハンス細胞肉腫などが疑われ、2016年2月に当科紹介受診。頭頂部右側に40×30mm大の潰瘍化した紅色腫瘍と近傍に15mm大の皮下腫瘍および5mm大の紅色丘疹を認めた。術前のFDG-PET検査では、頭部の病変以外に転移を疑う病変は認めなかったが、3月に入院した際には右耳介後部に皮下腫瘍を認め、これらの病変に対して切除術を施行。病理組織ではいずれの検体でも淡好酸性の胞体を有する大型の異型細胞のびまん性増殖を認め、多核巨細胞化した腫瘍細胞も散見された。また耳介後部の病変はリンパ節転移と考えられた。免疫染色では腫瘍細胞はCD1a、S100が陽性で、電子顕微鏡では腫瘍細胞内に短い棒状、テニスラケット状のBirbeck顆粒も認め、ランゲルハンス細胞肉腫と診断した。術後、頭頸部に放射線治療を行ったが、その後皮膚・軟部組織、肺に転移を認め、THP-COP療法（ピラルビシン、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン）を2クール施行した。しかし新たな肺病変を認め、追加治療を検討中である。

ランゲルハンス細胞肉腫はランゲルハンス細胞組織球症よりさらに稀な疾患で、有効な全身療法の報告が乏しく本症例でも治療に苦慮しているが、若干の文献的考察をふまえ報告する。

一般演題 3

椎体病変を主体とする難治性全身型若年性黄色肉芽腫の女児

嶋 晴子, 山崎文登, 伊藤淳平, 柴田浩憲, 一色恭平, 嶋田博之

慶應義塾大学小児科

11歳女児。4か月前の健診で側弯を指摘され、1か月前から腰痛、間欠的跛行が出現した。また、1年前から右腋窩に、2か月前から右頬部・鼻翼にステロイド抵抗性の紅色腫瘍を認めていた。画像上腰椎圧迫骨折を伴う腰椎軟部腫瘍の他、頚椎、腸骨、肩甲骨、傍大動脈リンパ節、肺、骨髄に病変を認めた。腰椎と皮膚の針生検の結果、大小の組織球の集簇とともに多核巨細胞も散見され、CD68(+), CD1a(-), S100(-)から全身型 JXG と診断した。BRAF V600 の変異は認めなかった。JLSG-02 induction A を開始後 2 週間で腰痛は消失した。PR として maintenance A、続いて C を継続し約 1 年で治療終了した。皮膚病変は徐々に消退し、腰椎腫瘍は縮小残存したが造影効果の減弱を確認した。

治療終了後半年の MRI 検査で腰椎残存腫瘍の造影効果増強を認め、その 2 か月後に背部痛が出現した。画像上腰椎以外は初診時と異なる部位の骨病変（仙骨、鎖骨、胸椎）に加え、胸椎圧迫骨折を認めた。神経症状はなかった。骨病変を中心とした増悪であり、JLSG-02 Special C に月 1 回のビスフォスフォネート製剤を併用し治療再開した。治療開始後 1 週間で背部痛は消失し、ビスフォスフォネート製剤投与に伴う入院日以外は元気に登校している。

本症例は低身長や骨密度低下、思春期遅発傾向もあり、今後の治療方針に関してご相談したい。

一般演題 4

小児ランゲルハンス細胞組織球症に対する造血細胞移植の治療成績

工藤寿子 1), 前田美穂 1), 鈴木信寛 1), 金兼弘和 1), 大賀正一 1), 石井榮一 1), 塩田曜子 2), 今村俊彦 2), 今宿晋作 2), 恒松由記子 2), 森本 哲 1) 2)

1 日本小児血液・がん学会組織球症委員会, 2 日本LCH研究会

【はじめに】治療抵抗性のランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に対する造血細胞移植(HSCT)は有効な治療法であると考えられるが、まとまった治療成績の報告は少ない。今回、日本造血細胞移植学会のTRUMPデータを用いてHSCTを施行された小児LCH32例の移植成績を解析した。

【対象】32例中17例が1996年～2006年までに、15例は2007年～2014年までにHSCTを施行されている。移植時年齢中央値は2歳(0-14歳)、男女比は19/13、HSCT後の観察期間中央値は460日(9-5, 307日)、LCH診断時からHSCTまでの期間中央値は354日(51-4, 931日)であった。ドナーソースは非血縁臍帯血(UCB)19例、同胞ドナー5例(骨髄4、臍帯血1)、非血縁骨髄(UR-BM)2例、血縁ハプロドナー4例、自家末梢血(auto-PB)2例であった。前処置は骨髄破壊的前処置(MAC)が11例に、非破壊的前処置(RIC)が21例に用いられ、FLU+MEL±低線量放射線照射が16例と最も多かった。

【結果】生着は26例にみられ、急性GVHD(II-IV)は6例(19%)に、慢性GVHDは4例(18%)にみられた。移植後再発は5例にみられた。転帰は生存19例、死亡13例で、10年OSは62.1%±8.6%、10年FFSは52.6%±8.9%であった。RICの成績はMACに比較してOS・FFSともに遜色はなかった。2007年以降にHSCTを受けた15例中二次調査票に回答をいただいた10例では、初診時リスク臓器浸潤(R0+)を8例に認め、他の2例も経過中にR0+に進行している。また、移植時の病勢がAD-pであった5例の予後は不良であった。

【考察】治療抵抗性のLCHに対する移植適応については議論の余地があるが、RIC前処置によるHSCTは救済療法のひとつの選択肢となり得ると考えられる。

一般演題 5

小児 LCH 病理組織標本を検体とした次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析

工藤 耕, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 佐々木伸也, 照井君典, 土岐 力, 伊藤悦朗

弘前大学小児科

【背景】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は単球由来樹状細胞に遺伝子変異がおこり、ランゲルハンス細胞が異常増殖する炎症性組織球系腫瘍である。RAS-MAPK 経路における遺伝子変異が、多彩な症状を呈する LCH の本態であることが明らかになりつつある。近年、LCH において RAS-MAPK 経路異常に対する特異的阻害剤による治療効果が報告されており、「LCH の遺伝子変異にもとづき阻害剤を選択する」という戦略による治療成績向上が期待されている。

【方法】小児 LCH 症例 15 例について診断時病理組織標本を用いて、標本組織よりゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて BRAF, MAP2K1 遺伝子変異好発部位のみの遺伝子変異解析を行った。

【結果】BRAF 遺伝子変異を 10/15 例 (67%) に認め、BRAF V600E 点突然変異は 6/15 例 (40%) で検出された。また、MAP2K1 遺伝子においても 4/15 例 (27%) で認められ、欧米の報告と同様の遺伝子変異解析結果が得られた。

【考察】 LCH 診断時病理組織標本を検体とした、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析は、低頻度の遺伝子変異を検出可能であった。将来的な阻害剤治療選択において有用な診断法である可能性が示唆された。

一般演題 6

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 細胞における体細胞変異の検索

早瀬朋美、川原勇太、翁 由紀子、森本 哲

自治医科大学小児科

【はじめに】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。LCH 細胞に、RAS-ERK 経路の相互排他的な発がん性遺伝子変異が報告され、海外から *BRAF V600E* 変異が約 50%、*MEK1* 変異が約 20%を占めると報告されている。これらに付随する付加的な遺伝子異常の報告はない。リアルタイム PCR、全エクソンシーケンス (WES) 及びターゲットシーケンスを用いて LCH 細胞の体細胞変異の検索を行った。

【方法】リアルタイム PCR 法：*BRAF V600E* 変異アレル特異的リアルタイム PCR 法を用い、24 症例の LCH 組織の新鮮凍結検体またはホルマリン固定パラフィン包埋検体で、*BRAF* 変異を解析した。WES 法：5 例の新鮮凍結検体と末梢血細胞 (正常対照) で解析した (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)。ターゲットシーケンス法：カスタムアンプリコンシーケンスを用い、WES 法を行った 4 例を含む 8 例の新鮮凍結検体で、RAS-ERK 経路の遺伝子と WES 解析で見出した新たな遺伝子の変異を解析した。

【結果】リアルタイム PCR 法：24 例中 7 例 (29. 2%) に *BRAF V600E* 変異を認めた。WES 法：5 例中 3 例に *MEK1* 遺伝子変異を認め、そのうち 1 例にがん抑制作用が報告されている *X* 遺伝子の機能喪失変異を認めた。ターゲットシーケンス法：8 例中 5 例 (62. 5%) に *MEK1* 変異を、1 例に *BRAF V600E* 変異を認めた。残る 2 例 (リアルタイム PCR 法で *BRAF V600E* 変異陽性であった 1 例を含む) では、変異は検出されなかった。8 例中 3 例 (37. 5%) に *X* 遺伝子の変異を認めた。

【考察】少数例の検討であるが、本邦では欧米に比べ、*BRAF V600E* 変異の頻度は低率で、*MEK1* 変異が高率かもしれない。*X* 遺伝子の機能喪失変異が RAS-ERK 経路の発がん性遺伝子変異に付随する second hit である可能性がある。今後、症例数を増やし、遺伝子変異の頻度および臨床像との関連を解析したい。

特別講演

多彩な顔を持つ Langerhans' cell histiocytosis の画像診断

国立成育医療研究センター 放射線診療部 医長

宮崎 治

Langerhans' cell histiocytosis (以下 LCH) は、疾患部位がひとつの臓器 (単一臓器型) か、二つ以上の臓器 (多臓器型) かで分けられている。組織球の一種であるランゲルハンス細胞は、主に皮膚で免疫を司っているが、LCH はランゲルハンス細胞が皮膚や骨、リンパ節などで異常に増殖した状態である。初発症状は骨の腫脹、発熱、骨痛などであり、多臓器型ではその他に皮膚症状 (脂漏性湿疹)、出血斑様小丘疹、肝腫大、脾腫大などがある。

これらの病変はいずれも画像上の異常所見として出現するため、我々は LCH の初診および経過観察時の異常所見につき特徴を理解する必要がある。

本講演は LCH の画像所見につき、骨病変と骨外病変に分けて解説する。

骨病変：好発部位は扁平骨、特に頭蓋骨に好発し、次いで骨盤骨、椎体、下顎骨、肋骨に多くみられる。頭蓋骨は頭蓋冠病変が高頻度に見られ、側頭骨の錐体骨にも好発する。1/3 の症例は両側性に病変を認める。

単純撮影上、頭蓋骨の病変は板間層に辺縁明瞭な円型、卵円形の溶骨性病変として存在し、典型例では打抜き溶骨性病変 (punched out lytic lesion) と表現される。板間層の病変は内板、外板に対し不均等に浸潤するため斜角 (beveled edge) を呈する。頭蓋骨に大小の多発する溶骨性病変を認める場合地図状 (geographic) と表現される。また CT は LCH の骨破壊性病変を確認するのに優れている。単純撮影の項に記載したが頭部では頭蓋の punched-out lesion, beveled edge などの描出が良好である。

MRI は骨髄病変とともに軟部腫瘍も描出されるため、LCH の診断には有用であるが、所見は非特異的である。脊椎の MRI も有用で vertebra plana の観察が容易である。

その他 LCH の骨外病変として肺および縦隔病変、胆道系病変、消化管病変、中枢神経病変などがある。

多彩な顔を持つ LCH の画像所見を知ることによって初診時、および経過観察時の画像診断の着眼点を理解することができると思われる。