

一般演題 1

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兒－第一再燃後の経過－

伊藤淳平、嶋 晴子、井上恭兵、高木虎太郎、山崎文登、嶋田博之

慶應義塾大学医学部小児科

14 歳女児。10 歳頃から右腋窩、顔面（右頬部、鼻翼）にステロイド抵抗性の紅色腫瘍を認めた。11 歳時（初発診断時）に学校健診で側弯を指摘され、その 3 か月後に腰痛、間欠的跛行が出現した。画像上腰椎圧迫骨折を伴う腰椎軟部腫瘍の他、頸椎、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。腰椎腫瘍のみ縮小残存したが造影効果の減弱を認め、その他の病変は消退を確認した。

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。画像上新規の骨病変（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、MRI 検査で胸椎腫瘍の縮小と腰椎腫瘍の造影効果減弱を認めた。

Special C 終了後はビスフォスフォネート製剤のみ継続したが、3 か月後に背部痛再燃、また MRI と PET-CT 検査で既存の病変増悪に加えて腰椎・骨盤に新規病変を認めた。

現在、第二再燃に対してクロファラビン単剤療法を行っているが治療効果は不十分であり、再燃を繰り返す胸腰椎への局所照射や免疫学的効果を期待した臍帯血移植を検討している。今後の治療について相談させて頂きたい。

一般演題 2

眼症状を契機に診断された虹彩若年性黄色肉芽腫（JXG）の乳児 4 例

木村由依 1)、塩田曜子 1)、羅 秀玉 2)、仁科幸子 2)、吉田朋世 2)、横井 匡 2)、吉田和恵 3)、大隅朋生 1)、清谷知賀子 1)、加藤元博 1)、富澤大輔 1)、寺島慶太 1)、義岡孝子 4)、東 範行 2)、松本公一 1)

1 国立成育医療研究センター 小児がんセンター、2 同 眼科、3 同 皮膚科、4 同 病理診断科

JXG は、非ランゲルハンス細胞性組織球増殖疾患であり、乳幼児期の皮膚病変は自然消褪することが多い。しかし、他の臓器では時に重篤な症状を呈し全身治療を要することがある。我々は、虹彩に発症した JXG 4 例を経験した。全症例で片眼の充血、虹彩の腫瘤性病変や癒着が認められた。生検は症例 1 - 3 では虹彩、症例 4 は皮膚から行い、組織球様細胞の増生と免疫染色による CD68 陽性、CD1a 陰性所見から JXG と診断した。

症例 1) 4 か月男児。左眼の充血と前房出血、緑内障を認めた。点眼と全身性ステロイド投与を 6 週間施行し改善したが、3 か月後に再発した。再治療後は再発ないが、5 歳時点の視力は 0.02 である。

症例 2) 3 か月男児。日齢 14 から右眼の充血と眼脂、1.5 か月時から角膜白濁、2.5 か月から緑内障を認めた。点眼と全身性ステロイド投与 6 週間の後、3 か月間の維持療法を施行した。再発はないが、視力は光覚（－）である。

症例 3) 日齢 19 男児。右眼の充血と角膜混濁を認めた。点眼と全身性ステロイド投与 6 週間の後、3 か月間の維持療法を施行し、再発なく経過している。

症例 4) 4 か月女児。全身のカフェオレ斑があり、神経線維腫症 I 型 (NF1) 疑いとしてフォロー中に左眼の充血、前房出血、角膜混濁と同時に頭部と顔面の黄色丘疹に気付かれた。眼所見はステロイド点眼のみで著明に改善し、左眼は追視可能である。

【考案】 JXG による眼病変は極めてまれであり、主に乳幼児の虹彩に生じる。治療としてはステロイド剤による点眼や局注のほか、全身投与が有効とされている。しかし、症例 1、2 のように難治性緑内障によって視機能に重大な影響を生じうるため、早期診断と治療介入が必要である。また症例 1 は早期に再発しており、病勢制御にはある程度の治療期間が必要な可能性が示唆された。JXG は乳幼児に結膜充血や緑内障、前房出血を認めた際の鑑別疾患のひとつとして認識すべきであり、眼科医との円滑な連携が重要である。

一般演題 3

GH 療法中に中枢神経病変の緩徐な進行を認めた disseminated juvenile xanthogranuloma の 1 例

緒方瑛人 1)、梅田雄嗣 1)、神鳥達哉 1)、田坂佳資 1)、三上貴司 1)、加藤 格 1)、平松英文 1)、
荒川芳輝 2)、足立壯一 3)

1 京都大学 小児科、2 同 脳神経外科、3 同 人間健康科学科

【緒言】非ランゲルハンス細胞性組織球症 (LCH) の一つである juvenile xanthogranuloma (JXG) は主に皮膚の結節性病変で発症する。多臓器病変を認める disseminated JXG は一般的な JXG と違い自然軽快せず、治療介入が必要とされる。LCH に準じた化学療法が有効と報告されているが、再発例に対する治療は定まったものはない。

【症例】11 歳男児。7 歳時に尿崩症の精査加療目的で当院紹介となった。体幹・四肢に皮疹が散在し、頭部 MRI で下垂体柄の腫脹と、小脳歯状核周囲に左右対照な斑状病変を認めた。皮膚生検の病理組織では真皮樹状細胞由来の組織球の集簇を認め、多発する病変から disseminated JXG と診断した。JLSG-02 プロトコールに準じて VCR、Ara-C、PSL による 6 週間の寛解導入療法を行い、皮疹と下垂体柄腫大は軽快したが、小脳病変は不変であった。続いて VCR、MTX、Ara-C、PSL、6MP による維持療法を約 1 年間継続したが、残存病変は不変であった。初診時より身長伸びがほとんど見られず、治療終了後 3 年の時点で $-2.2SD$ となった。病変は 3 年間変化なく、負荷試験を行い GHD の重症型と診断し、GH 療法を開始した。しかし、治療開始 4 ヶ月で下垂体柄および小脳周囲の病変の増大を認め、GH 療法は一旦中断した。

【考察/結語】本例は治療終了後 3 年間不変だった中枢神経病変が GH 療法開始と同時期に緩徐に増大した。以下の点について相談したい。

- 1) 治療介入のタイミングは？
- 2) 再発に対する治療 (LCH 型の多剤併用化学療法、2CdA 単剤、clofarabine 単剤など) は？
- 3) GH 療法再開の是非は？

一般演題 4

クラドリビンによる治療を行った視床下部ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の一例

工藤 耕、小林明恵、神尾卓哉、佐々木伸也、土岐 力、照井君典、伊藤悦朗

弘前大学 小児科

視床下部下垂体単独 LCH は非常にまれであるが、中枢性尿崩症、汎下垂体機能低下症など不可逆的内分泌学的異常を高率に合併することが知られている。発生機序や、晩期後遺症である中枢神経変性病変との関連は不明な点が多く、また、確立された治療方法がない。今回我々は 2-CdA 療法 6 コース行い、著明な病変の縮小を認めたが腫瘍が残存し、治療中止し経過観察している視床下部下垂体単独 LCH の 1 例を報告する。

症例は 16 歳女児。急激な体重増加、口渇、多飲、頭痛のため近医受診し、高度肥満、肝障害、糖尿病、中枢性尿崩症と診断されホルモン補充療法を開始された。頭部 MRI で視床下部に最大径 22 mm の腫瘤陰影を認め、腫瘍生検により LCH と診断された。化学療法目的に当科紹介され入院し、全身検索では他部位の病変を認めず、視床下部下垂体単独 LCH と診断した。内分泌学的異常に加え、視野障害、視覚記憶力低下、集中力障害などの神経学的合併症も認めた。また、病変部遺伝子変異解析では BRAF 遺伝子第 12 エクソンのインフレーム 15 塩基欠失を認めた。2-CdA 単剤による化学療法を開始し、計 6 コース行い病変の著明な縮小を認めたが一部残存した。MDS への進展の懸念により、2-CdA 療法を中止し現在まで約 1 年経過したが、再増大を認めていない。

視床下部下垂体 LCH においては、すでに高度肥満や中枢性尿崩症などの下垂体機能障害を合併する症例が多く、化学療法の選択には配慮を要する。本症例では 2-CdA 単独療法は重篤な副作用なく安全に投与可能で一定の効果が得られたことから有効な治療選択肢であると考えられた。腫瘍の再増大および神経変性疾患へ進展の可能性があり、長期間にわたる注意深い経過観察が重要であると思われる。

一般演題 5

46 歳になった中枢神経変性を伴うランゲルハンス細胞組織球症の 1 例

木原祐希、吉本優里、大熊喜彰、大熊香織、田中瑞恵、瓜生英子、山中純子、佐藤典子、松下竹次、七野浩之

国立国際医療研究センター 小児科

【諸言】ランゲルハンス細胞組織球症(以下 LCH)の中枢神経症状は予後に直結する重要な晩期合併症である。特に中枢神経変性は、LCH 発症から数年を経て小脳性失調、運動協調性障害、知能低下などの神経症状が出現し進行する。長期的な予後や QOL に関する報告は少なく、中枢神経変性に対する治療は確立していない。1970 年代の幼児期に LCH を発症後に尿崩症と小脳失調を合併し、現在も生存している症例を報告する。【症例】46 歳男性。8 か月時に點頭てんかんを発症したが軽快し、発達の遅れはなかった。2 歳時に頭部腫瘍が出現し、頭部 X 線写真で後頭部と眼窩に punched-out lesion を認め、Histiocytosis X と診断され 5 歳まで放射線療法と化学療法が繰り返し行われた。3 歳で尿崩症を発症し、6 歳時に成長ホルモン分泌不全症を合併した。6 歳頃より歩行障害が出現し、原因不明のまま進行し、8 歳より車椅子となった。12 歳頃より座位保持が困難となり、呂律障害が出現した。15 歳時に施行した小脳生検でグリオシスを認め、小脳に対して 12Gy の放射線照射を行った。25 歳に白内障を発症し、31 歳で神経因性膀胱のため尿道カテーテル留置となった。MRI で小脳は委縮している。巧緻運動障害や構音障害は現在も緩徐に進行しているが、嚥下障害はなく経口摂取は自立し、意思伝達は可能である。デイサービスを利用しながら在宅で過ごしており、尿路感染症で複数回の入院歴がある。

【考察】LCH に伴う中枢神経変性と考えられる長期生存例である。本症例は関節拘縮や廃用の因子もあるが神経症状は約 40 年に渡り成人期以降も進行しており、中枢神経変性発症後の神経学的予後は長期にわたって見ていく必要がある。【結語】重篤な神経学的後遺症に繋がる中枢神経変性に留意し LCH のフォローアップが必要である。

一般演題 6

拡散テンソル画像を用いたランゲルハンス細胞組織球症患者の中樞神経変性病変の検討

阪上智俊、坂本謙一、長谷川龍志、今村俊彦

京都府立医科大学 小児科学

【はじめに】拡散テンソル画像(DTI)とは、MR 拡散強調画像を用いて白質線維を可視化し、その線維のFractional anisotropy (FA) 値、ADC (Apparent Diffusion Coefficient) から、障害の程度を定量的に評価できる手法である。我々は、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 関連の中樞神経変性病変 (CNS-ND LCH) に対して DTI を用いて評価・検討したので報告する。

【対象】当院で LCH と診断し治療を行った 3 例。(MRI で信号異常を認める患者 1 名 (CNS-ND(+)) 群と、信号異常を認めない患者 2 名 (CNS-ND(-)) 群)。また、Control 群として、急性リンパ性白血病患者 5 名の初発時治療開始前の画像を用いた。

【方法】画像データを Diffusion Toolkit および Track Vis で変換し、皮質脊髄路 (CST)、上小脳脚 (SCP) および中小脳脚 (MCP) を描出した。描出した各線維の FA 値、ADC 値を 3 群間で比較検討した。歯状核は ADC 値のみを検討した。

【結果】SCP の FA 値は、CNS-ND(+)) 群が control 群よりも有意に低値であった ($p=0.0052$) が、CST および MCP は、CNS-ND(+)) 群と control 群で有意差は認めなかった。

CST および SCP の ADC 値は、CNS-ND(+)) 群が control 群よりも有意に高値であった (それぞれ $p=0.024$, $p=0.015$)。

【考察】CNS-ND(+)) 群では、control 群に比べて SCP の FA 値が低値で ADC 値が高値であり、神経線維が障害されていることが示唆された。CNS-ND LCH 患者の歯状核ではニューロンの喪失やグリオーシス、炎症などが生じており、この結果は歯状核での障害を反映し、歯状核からの出力線維である SCP が二次的に障害を受けているものと考えられた。

一般演題 7

ランゲルハンス組織球症における KIR2DL4 の発現と機能

片岡竜貴、竹井雄介、上島千幸、羽賀博典

京都大学 病理診断科

我々は、ランゲルハンス組織球症 (LCH) と診断された病理検体 36 例中 27 例にヒト特異的 NK 細胞受容体である Killer immunoglobulin-like receptor 2DL4 (KIR2DL4) / CD158d の発現を免疫組織化学的に見出した。KIR2DL4 のリガンドは HLA-G であり、これが結合すると NK 細胞の殺細胞活性が抑制されることが知られている。KIR2DL4 陽性症例 24 例では KIR2DL4 は細胞膜および細胞質に発現することが多重染色で確認されたが、残り 3 例では KIR2DL4 は細胞質のみの発現であった。なお、KIR2DL4 の発現の有無・局在の違いと臨床パラメーターの相関は、今回の検索では指摘できなかった。我々はさらに、LCH 様ヒト細胞株 ELD-1・PRU-1 にも KIR2DL4 mRNA・タンパク質の発現を見出した。ELD-1 では KIR2DL4 は細胞膜および細胞質に発現することが多重染色で確認されたが、PRU-1 では KIR2DL4 は細胞質のみの発現であった。抗 KIR2DL4 作動性抗体投与は、ELD-1 において SHP-2 リン酸化依存性の ERK リン酸化減少およびそれに続く増殖抑制をもたらすと同時に、MMP-9 などの Serine protease 活性の上昇をもたらした。PRU-1 の SHP-2・ERK・増殖・Serine protease 活性には抗 KIR2DL4 作動性抗体の影響はみられなかった。これらの結果より、KIR2DL4 が細胞膜に発現する場合に限っては、作動性抗体による LCH の治療の可能性が考えられた。一方、ELD-1・PRU-1 の ERK リン酸化・増殖に対しては KIR2DL4 ノックダウンの効果はみられず、KIR2DL4 のリガンドである HLA-G の発現はいずれの病理検体中でも確認できず、KIR2DL4 の LCH における生理的役割は不明であった。

特別講演

「核酸に対する自然免疫応答の制御機構とその破たんを原因とする疾患」

東京大学医科学研究所感染遺伝学分野 教授

三宅健介

Toll-like receptor (TLR)はI型膜タンパク質で、病原体の侵入を察知し、感染防御反応を誘導するセンサー群である。核酸は、TLRが認識するリガンドの中でも中心的な存在である。TLR7・8、TLR9はそれぞれ1重鎖RNA、1重鎖DNAに応答する。これらのTLRの核酸認識機構について、構造生物学的解析の結果、TLR9の細胞外ドメインには、1重鎖DNAが直接結合することが分かった。一方、TLR7、TLR8には、1重鎖RNAではなく、それぞれグアノシン、ウリジンが短いリボヌクレオチドと一緒に結合することが明らかになった。したがって、TLR7、TLR8は1重鎖RNAというよりは、その分解産物に応答している可能性が示されている。核酸特異的TLRはマクロファージや樹状細胞に発現し、主にウイルス由来の核酸に応答する。炎症性サイトカインやI型インターフェロンの産生を通して感染防御反応を誘導する。感染症では自己由来の細胞死も誘導され、病原体由来ばかりでなく、自己由来の核酸も放出される。自己由来核酸も、核酸特異的TLRを刺激し、感染症の際の炎症病態に関与する可能性がある。さらに感染と直接関係のない状況においても核酸特異的TLRは自己由来の核酸に応答し、様々な応答を誘導する。核酸は遺伝コードであると同時に、病原体コード、免疫コード、ストレスコードとしても機能する。自己由来の核酸は、健常時において常に分解されており、この分解に支障をきたすと、核酸が蓄積し、核酸センサーを活性化し、炎症病態を誘導する。例えば、DNAを例にとると、DNA分解酵素であるDNase I、DNase I like 3の遺伝子変異が全身性エリテマトーデス様の病態の原因となることが報告されている。したがって、核酸特異的TLRは自己由来核酸によって過剰に活性化される危険性を抱えており、核酸の分解が過剰な活性化を防ぐ安全装置として機能している。核酸特異的TLRは、エンドソーム・リソソームに局在する。エンドソーム・リソソームは核酸分解の場であると同時に、核酸認識およびシグナル伝達の間でもある。エンドソーム・リソソームにおいて、核酸の分解、核酸の認識、応答が如何に制御されているのか、その分子基盤の解明はその破たんによる疾患の病態解明に大きく貢献することが予想される。本講演では、核酸特異的TLRについて紹介するとともに、TLR7、TLR8のエンドソーム・リソソームにおける活性制御機構、その破たんとしてのヒト疾患についての我々の最近の知見を紹介する。