

一般演題 1

発症時に若年性黄色肉芽腫とランゲルハンス細胞組織球症が共存した乳児例

水野貴基 1)、塩田曜子 1)、坂本謙一 1)、白井了太 2)、辻本信一 1)、一色恭平 1)、安藤理恵 1)、吉村 聡 1)、津村悠介 1)、木村由依 1)、大隅朋生 1)、清谷知賀子 1)、寺島慶太 1)、出口隆生 1)、加藤元博 1)、富澤大輔 1)、吉田和恵 3)、入江理恵 4)、義岡孝子 4)、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 小児血液・腫瘍研究部、3 同 皮膚科、4 同 病理診断部

【はじめに】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH : Langerhans cell histiocytosis) と若年性黄色肉芽腫 (JXG : Juvenile xanthogranuloma) は、共に骨髄由来の骨髄系幹細胞を起源とすることが近年明らかにされている。これまで、LCH 発症後に JXG を発症したとする報告が散見されている。今回我々は、LCH と JXG が発症時に共存した乳児例を経験したので報告する。

【症例】月齢 8 か月の男児。月齢 1 か月頃から顔面と体幹を中心に丘疹と湿疹を認め、寛解増悪を繰り返していた。また、月齢 3 か月頃から次第に左前頭部が腫脹したため、月齢 8 か月時に当院を紹介受診した。身体診察で頭部腫瘤、体幹を中心とする多数の黄色丘疹、両耳外耳炎および中耳炎を認めた。画像上、左前頭部と右頭頂部、左肩甲骨に骨融解を伴う軟部腫瘤を認めたほか、左鎖骨と右上腕骨の溶骨性変化、両側肺内の多発結節と小のう胞、頸部および腋窩リンパ節腫大がみられた。皮膚生検では表皮直下に CD68+/CD163+/CD1a-/ langerin- の泡沫状胞体を有する単球/マクロファージ由来の細胞集簇を認めたのに対し、頭部腫瘤および近傍の腫大リンパ節、骨髄の生検では CD68-/CD163-/CD1a+/ langerin+ の未熟樹状細胞由来の細胞集簇を認めた。以上より、JXG と多臓器型 LCH との合併と診断した。なお皮膚、頭部腫瘤の生検組織、骨髄および血漿 Cell-free DNA を用いた遺伝子解析では、*BRAF*-V600E 変異は認めなかった。AraC, VCR, PSL による治療を開始したところ、骨軟部腫瘤はすみやかに縮小したが、JXG の皮疹には改善はみられていない。

【考察】LCH と JXG が診断時に併発したとする報告は極めて稀であり、臨床経過は不明な点が多い。本例は両者が共通の骨髄系幹細胞を起源としていることを示唆しており、その証明のために遺伝子変異解析をすすめている。

一般演題 2

頭蓋骨単独病変再発ランゲルハンス細胞組織球症に対しゾレドロン酸治療により寛解が得られた1例

工藤 耕、田中龍彦、小林明恵、佐藤知彦、神尾卓哉、佐々木伸也、照井君典、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増加症（LCH）は多彩な臨床像を呈する腫瘍性疾患である。なかでも骨病変は最も頻度が高く、再活性化や後遺症の原因になることが知られている。パミドロネートを用いたビスフォスフォネート療法は、LCH 骨病変に有効である報告があるが、小児におけるLCHに対するゾレドロネートの安全性と有効性については十分に確立されていない。今回、我々は、頭蓋骨単独病変を伴う再発性LCHに対して、12サイクルのゾレドロネート療法で治療を行い、奏功した女兒例を報告する。

【症例】9歳、女兒。主訴は頭痛、右頭頂部腫瘤。画像診断を行い、3回目の骨単独再発LCHと診断された。セレコキシブを併用したゾレドロネート療法を行い、硬膜外腫瘤を含む溶骨性頭蓋骨病変は、12サイクルのゾレドロネート療法後に消失した。また、副作用は発熱、無症のみで、安全に投与可能であった。

【結論】小児LCH 骨病変に対するゾレドロネート療法は、安全かつ効果的な治療法の選択肢となり得る可能性が示唆された。

一般演題 3

ランゲルハンス細胞組織球症 7 症例に対するゾレドロン酸の使用経験

谷口真紀、土居岳彦、唐川修平、森下祐介、下村麻衣子、松村梨紗、望月慎史、岡田 賢、川口浩史、
小林正夫
広島大学 小児科

【緒言】ゾレドロン酸は固形がんの転移性骨腫瘍に有効なビスホスホネート製剤である。ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の骨病変に対する治療報告も散見されるが、詳細な報告は少ない。当科で LCH に対してゾレドロン酸投与を行った症例について、有効性と安全性について後方視的に検討した。

【患者背景と治療方法】当院では 2009 年 3 月以降、治療反応不良または再発 LCH 7 症例にゾレドロン酸を投与した。投与時年齢は 1 歳 6 か月から 13 歳 9 か月 (中央値 6 歳 10 か月)、男児 5 例であった。骨病変を含むものは 6 例で、単一臓器型 2 例 (初発 1 例、再発 1 例)、多臓器型 4 例 (初発 1 例、治療後残存 1 例、再発 2 例) だった。残り 1 例は皮膚単一臓器型の再発だった。これら 7 症例に対してゾレドロン酸約 0.1mg/kg/dose を 4 週間毎に投与し、前処置として解熱薬と副腎皮質ステロイドを、併用薬としてカルシウム製剤を使用した。定期的に CT で病変評価を行い、投与回数を決定した。

【結果】ゾレドロン酸の投与回数は 6-21 回 (中央値 8 回) であった。骨病変を含む 6 例中 5 例では、ゾレドロン酸開始後骨病変は縮小し、治療終了後 1 年 6 か月から 9 年の無増悪生存を保っている。1 例のみ治療終了後 1 年で骨に第二再発したが、ゾレドロン酸の追加投与後、病変は縮小し、2 年 6 か月の無増悪生存を保っている。他方、皮膚単独再発の 1 例ではゾレドロン酸は無効だった。治療開始時点で尿崩症があった 3 例を除き、尿崩症や中枢神経変性の発症はなかった。有害事象として、急性腎不全やうっ血性心不全、顎骨壊死などの重篤なものはなかった。発熱 (3 例)、低カルシウム血症 (2 例)、外傷を契機とした手指・足趾骨折 (長期投与 2 例) があったが、対症療法および固定にて後遺症なく軽快した。

【結論】ゾレドロン酸は治療反応不良・再発 LCH の骨病変に対して有効であり、重篤な副作用はなく安全に投与が行えた。

一般演題 4

多臓器型 Langerhans 細胞組織球症を合併した Prader Willi 症候群の乳児例

廣木 遥 1)、宮本智史 1)、井上真衣子 1)、井上健斗 1)、神谷尚宏 1)、磯田健志 1)、柳町昌克 1)、今井耕輔 1)、高木正稔 1)、滝 敦子 1)、伊藤悦朗 2)、工藤 耕 2)、金兼弘和 1)、森尾友宏 1)

1 東京医科歯科大学 発生発達病態学分野(小児科)、2 弘前大学 小児科

【症例】0歳男児。出生時に前額部に皮疹を認めた。皮疹は一部血痂となり、全身に拡大した。皮膚生検で CD1a、Langerin および S-100 が陽性であり、Langerhans 細胞組織球症 (LCH) と診断した。胸腺ならびに肺にも病変を認め、多臓器型 LCH (リスク臓器陽性) と診断した。BRAF 遺伝子解析を行ったところ、Exon12 において 15 塩基欠失変異 (p. 485_490LNVTAP>F) が同定された。また出生時から哺乳不良、筋緊張低下を認め、Prader Willi 症候群 (PWS) が疑われた。FISH 解析で ish del (15)(q11.2q11.2) が確認された。JPLSG LCH-12 に準じて化学治療を行なった。合併症なく化学療法は終了し、現在1歳半で再発なく経過している。

【考察】先天奇形症候群に LCH が合併した報告は散見されるが、PWS に LCH が合併した例はこれまで報告されていない。偶発的合併症かどうかについてはさらなる症例の蓄積が必要と思われる。今後の課題として PWS に対する成長ホルモン (GH) 補充療法がある。GH による体組織改善や筋力増強の効果から近年開始年齢は早まる傾向にあり、わが国では 2-3 歳から開始されることが多い。一方 GH は腫瘍増生のリスクがある。PWS の治療として早期に GH を始めたい一方で、LCH の再発を考慮すると治療終了直後の GH の補充は避けたいというジレンマを家族は抱えている。GH 投与の有無ならびに開始時期についても考察を加える。

一般演題 5

40 年以上の時を経た LCH 標本を用いた *BRAF* V600E 変異解析

白井了太 1)、塩田曜子 2)、坂本謙一 2)、大隅 朋生 1, 2)、山田悠司 1)、吉田仁典 1)、吉田 馨 1)、清谷知賀子 2)、寺島慶太 2)、富澤大輔 2)、義岡孝子 3)、松本公一 2)、加藤 元博 1, 2)

1 国立成育医療研究センター 小児血液・腫瘍研究部、2 同 小児がんセンター、3 同 病理診断部

【背景】LCH では約 50%に *BRAF* 遺伝子の V600E 変異を認め、患者の特性や予後との関連が報告されているほか、直接の治療標的として阻害剤の有効性が期待される。近年開発された droplet digital PCR では、微量かつ質の劣化した正確な変異の解析が可能であり、広く応用が進んでいる。我々は、ddPCR を用いて、40 年間以上保存されていた塗抹標本やスタンプ標本を用い、*BRAF*V600E 変異解析が可能かどうか検証した。

【方法】1970 年～1983 年に当院で LCH 多臓器型と診断され、塗抹標本もしくはスタンプ標本が保存されていた 9 例の標本（初発骨髄塗抹標本 7 例、血液塗抹標本 1 例、耳下腺のスタンプ標本 1 例）から DNA を抽出し、ddPCR により *BRAF* V600E 特異的なプローブを用いて変異の検出を試みた。

【結果】標本 1 枚から抽出した DNA 濃度は 9 例全て 0.5ng/ml 未満であり、4 例で実施した *BRAF* コドン 600 領域を含む PCR 後のアガロース電気泳動では全て増幅が得られず、直接塩基配列決定法による解析はできなかった。一方、ddPCR では 9 例中 8 例で同領域の増幅が一つ以上の droplet で確認され、6 例 (75%) で *BRAF*V600E 陽性となった。DNA 中の *BRAF*V600E 陽性率の中央値は 28.2% (20%～50%) であった。*BRAF*V600E 陽性 6 例は観察期間の中央値は 17 年 (0～34 年) で、1 例が死亡し、リスク臓器浸潤陽性は 3 例、尿崩症の併発は 3 例であった。

【結論】ddPCR による LCH の *BRAF*V600E 変異解析は、DNA 損傷が進んだ約 40 年前の検体でも可能であり、品質が不良な検体しか得られない場合にも応用可能である。

一般演題 6

LCHにおける再活性化予測を目的とした高感度遺伝子変異検出による残存病変評価の試み

工藤 耕 1)、佐藤知彦 1)、神尾卓哉 1)、佐々木伸也 1)、照井君典 1)、入江正寛 2)、笹原洋二 2)、今村 勝 3)、今井千速 3)、安藤久美子 4)、角田治美 4)、土居岳彦 5)、川口浩史 5) 土岐 力 1)、伊藤悦朗 1)

1 弘前大学 小児科、2 東北大学 小児科、3 新潟大学 小児科、4 千葉こども病院 小児血液腫瘍科、5 広島大学 小児科

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は、RAS-MAPK 経路の体細胞変異を有する単球系樹状細胞前駆細胞由来の血液腫瘍である。最も高頻度に認められる *BRAF*V600E 変異陽性例では、初期化学療法反応性が不良で、晩期合併症が多いことが明らかにされた。また、遺伝子変異タイプに基づいた阻害剤による新たな治療戦略はすでに臨床試験結果から有望であり、今後の治療成績の向上が期待される。しかしながら、LCHにおける合併症および後遺症の最大リスク因子は再燃である。そのため、残存病変検出による再活性化予測、それに応じた至適治療強度の決定が治療成績向上には不可欠であると考えられる。先行研究として血漿中 *BRAF*V600E 変異検出は初期治療反応性を反映し、再活性化のバイオマーカーであることが示された。

今回我々は、次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析で同定された *BRAF* V600E 変異陽性多臓器型 LCH の 6 症例に対し、種々の検体を用いて droplet digital PCR 法による遺伝子変異解析を行い、残存病変の検出を試みた。治療反応性不良の 2 例の末梢血または骨髄血では、維持療法中においても *BRAF* V600E 変異が検出された。

LCHにおける末梢血または骨髄血の高感度遺伝子変異検出による残存病変モニタリングは、再活性化の予測に有用である可能性が示唆された。今後、さらなる症例数の蓄積が必要と思われる。

特別講演

「組織常在マクロファージの分化・維持機構と疾患における役割」

北海道大学大学院医学研究院 血液内科 准教授

橋本 大吾

1968年に単核食細胞系(mononuclear phagocyte system: MPS)の概念が提唱され、マクロファージと単球は同系統の細胞として分類された。この概念では、マクロファージは末梢血中の単球が最終分化した細胞であり、それ増殖することはできず、末梢血中の単球から持続的に補充される細胞とされた。この概念は、炎症性疾患などにおける食細胞の役割を研究する上でシンプルかつ優れたものであったが、実験手技的な制限のため、その裏付けとなるデータは十分では無かった。近年、分子生物学的手法を用いて、マクロファージのbiologyを見直す研究が盛んになされている。こうした研究成果によって、これまでマクロファージと呼ばれていた細胞は、炎症によって組織に遊走する単球が活性化したものである炎症性マクロファージと、定常状態でも組織に存在し組織の恒常性維持に必須である組織常在性マクロファージに分類できることが解明された。また少なくともマウスにおいては、多くの組織常在マクロファージは胎仔肝由来の単球から分化し、脳ミクログリアなど一部のマクロファージは卵黄嚢マクロファージから直接分化することが判明した。さらに、組織常在マクロファージの多くは、末梢血中の単球等とは独立して組織で増殖し長期にわたって維持されていることが解明された。組織常在マクロファージは存在する組織によって多様性が著しい。こうした多様性は、組織に存在するマクロファージのニッチからの信号に由来する。近年、マクロファージの分化経路が明らかになったことによって、ランゲルハンス組織球症に伴うneurodegenerative diseaseの新たなマウスモデルが作成されている。本講演では、こうしたマクロファージの分化・維持や疾患との関連に関する最新の研究成果について自験例も含めて解説する。