

一般演題 1

寛解後に再発を認めた肺ランゲルハンス細胞組織球症の症例

深尾 大輔¹⁾、松崎 紗耶香¹⁾、水野 真介¹⁾、額田 貴之¹⁾、杉峰 啓憲¹⁾、横山 宏司¹⁾、池田 由香¹⁾、原 茂登¹⁾、濱畑 啓悟¹⁾、吉田 晃¹⁾

1 日本赤十字社和歌山医療センター 小児科

症例は、2歳女児。家族の喫煙歴はない。主訴は腹痛であったが、呼吸速迫と SpO₂ 低下を認め、胸部 Xp で著明な気胸と間質陰影増強を認めた。胸部造影 CT で両側の多発嚢胞を認め、また甲状腺内部の低吸収を認めた。画像所見からランゲルハンス細胞組織球症(LCH)を疑い、肺・甲状腺の生検を施行し、いずれも CD1a(+)、s-100(+)、CD68(+)¹⁾ の組織球様細胞の集簇が散見され、LCH と診断した。全身の造影 CT、骨シンチグラフィ、骨髄検査などから他部位への転移がないことを確認し、LCH に対する化学療法を開始した。治療開始後も、気胸や嚢胞拡大を繰り返したが、肺嚢胞切除・縫縮・焼灼術と胸腔ドレーン留置で対応可能であった。退院時には、ドレーンは抜去し、酸素不要で屋内での運動では労作時呼吸困難はみられなかった。その後、維持療法を施行し、胸部 CT で徐々に肺実質の増加が確認されていた。しかし、維持療法終了後から1年後の CT で再び肺嚢胞の増加を認め、肺生検より LCH の再発と診断した。また前回同様に甲状腺にも腫瘤を認めた。クラドリビンとシタラビンによる化学療法を開始し、嚢胞の増加は収まった。現在は維持療法として6-メルカプトプリンを内服しながら経過をみている。LCH は、ランゲルハンス細胞の異常増殖と臓器浸潤を特徴とする疾患であり、骨や皮膚に好発することが多い。成人では、喫煙により肺単独に病変を認めることがあり、一般に禁煙のみで改善し予後は良好とされている。一方で、小児では肺病変を主体とすることは稀であり、肺の破壊が進行することが多く化学療法が必要とされる。非常に稀な疾患であり、文献的な考察をまじえ報告する。

一般演題 2

多臓器型 LCH 治療終了後に左内斜視を発症した 1 男児例

坂井 勇太¹⁾、伊川 泰広¹⁾、竹中 みか¹⁾、野口 和寛¹⁾、藤木 俊寛¹⁾、黒田 梨絵¹⁾、和田泰三¹⁾

1 金沢大学附属病院 小児科

【緒言】中枢神経変性疾患（ND-CNS）は、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）患者の 1-24% に発症する。運動失調や錐体路障害、構音障害等の神経症状で発症し、頭部 MRI では大脳基底核や脊髄小脳境界部に左右対称性の所見を呈する。診断基準や治療方法は確立されておらず、症例の集積や症例毎の病態解析が求められる。今回、多臓器型 LCH 治療後 2 年 4 か月で左内斜視を発症した 6 歳男児例を経験したため報告する。

【症例】症例は 6 歳男児。2 歳時に多臓器型 LCH（皮膚、多発骨（左頭頂骨、右後頭骨、左肩甲骨、右大腿骨、右脛骨、左腓骨））と診断し、JPLSG LCH-12 に則り化学療法を施行した。寛解導入相・早期維持相後の治療効果判定は PR で、治療終了時には全ての病変は消失した。再発なく経過していたが、6 歳時に急速に進行する左内斜視を認めた。眼科診察では内斜視となる原因を特定できず、頭部 MRI 検査でも ND-CNS を示唆する所見を認めなかった。髄液中オステオポンチン（OPN）値は 620ng/mL と高値を示した。LCH 治療終了後から 2 年 4 か月での発症であること、他に原因となる所見がないことから、LCH 関連 ND-CNS と診断した。御家族に説明し同意を得た上で、毎月の免疫グロブリン静注療法（IVIg）を開始した。開始後は左内斜視の増悪はなく、他の神経症状も認めていない。現在、IVIg 開始から 2 年 2 か月が経過するが病状の進行は認めていない。【まとめ】LCH 治療終了から 2 年 4 か月後に画像所見を伴わず左内斜視で発症した LCH 関連 ND-CNS 症例を経験した。近年、LCH 関連 ND-CNS では髄液中 OPN 値が上昇すること、髄液中に LCH 細胞が残存していることが報告され、徐々に病態が解明され始めている。本症例における臨床経過や検査所見を提示し、本疾患の病態や治療方針に関して検討したい。

一般演題 3

小児期発症の成人 LCH 症例における再発リスク：15 年以上のインターバルでの再発例の臨床経過

塩田 曜子¹⁾、坂本 謙一¹⁾、牛腸 義宏¹⁾、寺島 慶太¹⁾、坂口 大俊¹⁾、富澤 大輔¹⁾、清谷 知賀子¹⁾、宮崎 治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 放射線診断科

【はじめに】小児ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の再発率は多臓器型では 30% 以上、再発時期は発症から 2 年以内が 80% とされる。複数回再発する例があり、いつになったら完治したといえるのか明らかではない。小児期発症例における、成年した後の再発の特徴について報告する。【方法】旧国立小児病院と国立成育医療研究センターで診療を行った約 170 例の LCH 症例のうち、15 歳までに発症し、報告時点で 25 歳を超えた 17 例の臨床経過について検討した。【結果】17 例のうち、12 例 (単一骨型 SS-s 1/6 例、多発骨型 MFB 2/2 例、多臓器型 MS 9/9 例) が再発した。再発部位は骨が最も多く 11 例、下垂体茎 (中枢性尿崩症 CDI) 9 例、ほか、リンパ節、皮膚、肺に生じた。9/12 例では 3 回以上再発を反復した。最終の再発年齢中央値は 17.5 歳であった。30 歳を超え治療を要した 2 例を提示する。【症例 1】現在 41 歳女性。新生児発症の MS、リスク臓器浸潤 RO(-)。PSL、CPM、VP16、MTX により治療された。5 歳から CDI、10 歳頃まで中耳炎を反復し MTX 使用。その後、26、29、32 歳時に頭蓋骨に再発し、PSL+VBL (1~7 回投与) で治癒した。【症例 2】現在 44 歳男性。2 歳発症の MS、RO(-)。3 歳から CDI、15 歳まで複数回の骨再発をきたし、PSL、VBL、MTX が有効であった。34 歳時、左後頭部の骨病変を生じ、PSL、VBL1 回投与で治癒した。その後も、35 歳右後頭部、41 歳骨盤骨多発、42 歳頸椎に再発し、それぞれ短期の治療を要した。2 例とも長期の non active disease の期間を経て、成人になってから骨再発を、部位を変えて反復した。一方、中枢神経変性症 CNS-ND のハイリスク例だが小脳などの MRI 異常は認めていない。2 例ともにフルタイムで勤務されている。【考察】成人再発例の経過から、発症原因を 30 年以上消すことができていなかったと推測される。長期寛解後の再活性化のトリガーや小児期のクローンとの相違、CNS-ND 発症メカニズムについての検討、長期フォローアップのあり方など、成年に達した症例についてさらなる研究が必要である。

一般演題 4

硬化性胆管炎を合併し生体肝移植を行った LCH の一例

渡壁 麻依¹⁾、福岡 講平¹⁾、井原 欣幸²⁾、田村 恵美²⁾、原 朋子³⁾、工藤 耕⁷⁾、入倉 朋也¹⁾、平木 崇正¹⁾、井上 恭兵¹⁾、本田 護¹⁾、三谷 友一¹⁾、森 麻希子¹⁾、大嶋 宏一¹⁾、荒川 ゆうき¹⁾、田波 穰⁴⁾、川嶋 寛⁵⁾、中澤 温子⁶⁾、水田 耕一²⁾、康 勝好¹⁾

1 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科、2 同 移植外科、3 同 消化器・肝臓科、4 同 放射線科、5 同 小児外科、6 同 臨床研究部、7 弘前大学医学部 小児科

【諸言】 Langerhans 細胞組織球症 (LCH) の肝合併症に硬化性胆管炎がある。硬化性胆管炎の大部分は化学療法に反応せず、肝硬変に至った場合には肝移植が唯一の治療法であるが、その至適実施時期は確立されていない。【症例】 2 歳女児。約 1 年前から中耳炎・外耳炎を繰り返し、近医を通院中に口蓋歯肉の腫脹を指摘され前医を受診した。生検で LCH と診断され当院に入院した。入院時、頭皮・躯幹に皮疹を認め、腹部は膨隆し著明な肝脾腫を認めた。各種検査にて、肝胆道系酵素と肝線維化マーカーの上昇や、左口蓋・左上顎歯根部周囲と両側乳突蜂巣の結節影以外に、肝硬変と門脈圧亢進症所見を指摘されたが、他の骨、骨髄に腫瘍浸潤は認めなかった。肝生検では LCH 細胞の浸潤を認めなかったが、完成した肝硬変像を呈しており非代償性肝硬変への移行期と考えられた。肝硬変を来す他疾患の合併は否定的であり LCH の二次性病変と考え多臓器型 LCH と診断し、肝硬変による化学療法の有害事象や肝機能の増悪を懸念して、JLSG-02 プロトコールを一部変更し化学療法を開始した。治療中肝機能障害や骨髄抑制を強く来し減量・休薬を要したが、肝以外の病変の治療反応性は良好で、コントロール可能と判断し、院内肝移植適応委員会の承認を得て生体肝移植を行った。術後経過は良好で、肝移植後約 3 か月現在、拒絶反応を疑う所見も認めていない。肝移植後 34 日より通常量で維持療法を再開し、想定外の有害事象なく継続できている。また初発時に陽性であった血液中 *BRAF*-V600E 遺伝子変異は、寛解導入療法終了後から陰性化した。

【結語】 肝硬変を合併した LCH では、末期肝不全や門脈圧亢進症のコントロール不良になる前に肝移植を行うことにより、肝移植の成功はもとより LCH に対する治療の確実な遂行にもつながるため、治療反応性を確認できた症例では、適切な時期での肝移植を考慮すべきである。

一般演題 5

髄膜に巨大な腫瘤形成 (CNS-JXG) を来たした LCH 症例からのレッスン

迫 正廣^{1,3)}、石井武文^{2,3)}、岡田恵子³⁾、望月貴博⁴⁾、原 純一³⁾、工藤 耕⁵⁾、今宿晋作⁶⁾
1 厚生会第一病院・マリア保育所、2 石井こどもクリニック、3 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科、4 希望の森発達成長クリニック、5 弘前大学医学部 小児科、6 宇治徳洲会病院 臨床検査部

症例は SM-type の LCH を 2 歳 2 ヶ月で発症した男児 (F 君) で、JLSG protocol A で治療したが頻回の再発を繰り返した後、3 年後に髄膜に巨大な腫瘤形成 (CNS-JXG) を来たした。髄膜の巨大な腫瘤に対しては頭部放射線照射(24Gy)や 2-CDA も効果なく、2-CDA 治療中に汎血球減少・肝脾腫が認められるようになり、骨髄も多数のマクロファージによって占拠され、systemic JXG で Macrophage activating syndrome を合併した状態になった。発熱、汎血球減少症に加え低タンパク血症、腹水、胸水等の capillary leak syndrome を有する最悪の全身状態下で緊急の u-CBT を行い、救命した症例である。生着後、髄膜の巨大な腫瘤は 3 年をかけて徐々に縮小し、最終的には完全に消失しその後再発はない。本症例は既に 2008 年の本研究会で発表した。今回の発表のきっかけは社会人となった 25 歳の F 君からの連絡で十数年ぶりに再会し、さらに F 君自らが患者会へ出席するという episode から始まる。2008 年発表以後、LCH の病因に *BRAF* 遺伝子異常が明らかにされ、それらに基づき組織球症の分類改定もなされ、LCH を含む組織球症全般に対する視界が開けてきた。前回発表当時にはなかった *BRAF* 遺伝子検査も保存されていた病理検体から新たに行い初発時の LCH 組織と CNS-JXG 組織において *BRAF* 遺伝子異常を確認した。本症例は LCH から CNS-JXG への進展、systemic JXG の状態での u-CBT 治療の成功とその後の CNS-JXG の治癒など示唆に富む多くの話題を含んでいる。現在の組織球症理解の観点から、再度本症例を振り返り、検討する機会を与えられた。本研究会ではこの症例から学ぶべきレッスンについて discussion するとともに経験を共有する場としたい。

一般演題 6

BRAF 阻害剤を併用して臍帯血移植を行い、生着不全となったが再移植で生着した治療抵抗性 LCH

板倉 陽介¹⁾、安積 昌平¹⁾、川口 晃司¹⁾、高地 貴行¹⁾、小倉 妙美¹⁾、堀越 泰雄¹⁾、工藤 耕²⁾、照井君典²⁾、伊藤悦朗²⁾、渡邊 健一郎¹⁾

1 静岡県立こども病院 血液腫瘍科、2 弘前大学医学部附属病院 小児科

【症例】初診時生後8日の男児で、出生直後から全身の紅斑、口腔粘膜疹、下痢、汎血球減少を認めたため、当院を紹介された。皮膚および口腔粘膜の生検を行い、LCHと病理診断した。また、末梢血および骨髄血のddPCRで*BRAF*V600E変異が検出された。生後1か月からLCH-12プロトコールに準じた化学療法を開始したが、生後5か月時に皮疹増悪や肝脾腫出現を認めた。LCH再燃と判断し、2CdA+Ara-Cを開始した。いったんは症状改善傾向となったが、生後9か月時に再度LCH再燃を認めたため、BRAF阻害薬ベムラフェニブ(VMF)を開始した。症状は速やかに改善傾向となり、生後10か月以降はごく軽度の脾腫以外の症状は消失した。1歳1か月で臍帯血移植(HLA8/8アリル一致、前処置:FLU+MEL+TBI 3Gy)を実施した。前処置開始前日にVMFは中止した。前処置開始後に血球貪食症候群(HLH)を発症したため、副腎皮質ステロイドを投与し、HLHは改善傾向となった。LCHに起因するHLHを疑い、移植day34からVMFを再開した。生着不全となったため、初回移植day43に2回目の臍帯血移植(HLA8/8アリル一致、前処置:FLU+CPA+VP-16)を実施した。再移植の前処置開始前にVMFは中止した。再移植day37に生着した。生着後に肝脾腫や血球減少などLCH再燃を疑う症状を認めたため、再移植day59からVMFを再開した。その後は症状改善傾向で、再移植day100の時点では軽度の肝脾腫を認めるのみとなった。

【考察】治療抵抗性のBRAF変異陽性LCHに対して、VMFと造血幹細胞移植を併用した報告は少なく、その方法は定まっていない。本症例ではVMFと臍帯血移植の併用が有効であったが、移植経過中にHLHやLCH再燃を疑う所見を認め、移植時のVMF併用の方法について検討が必要と考えられた。