

一般演題 1

Langerhans 細胞組織球症の鑑別診断としての線維芽細胞・筋線維芽細胞由来の良性腫瘍

山下 基¹⁾、柏木 菜緒²⁾、神谷 尚宏^{1,3)}、江口 詩織¹⁾、新里 大毅¹⁾、満生 紀子¹⁾、磯田 健志¹⁾、稲次 基希⁴⁾、今井 耕輔^{1,5)}、金兼 弘和^{1,6)}、高木 正稔¹⁾、森尾 友宏¹⁾

1 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野、2 同 病院 臨床研修センター、3 同 病院 臨床試験管理センター、4 同 病院 脳神経外科、5 同 大学院医歯学総合研究科 小児・周産期地域医療学講座、6 同 大学院医歯学総合研究科 小児地域成育医療学講座

Langerhans 細胞組織球症は、未熟樹状細胞の性質を持つ Langerhans 細胞が、モノクローナルに様々な組織において炎症細胞浸潤を伴い異常増殖する疾患である。単一臓器にのみ病変を認める SS 型では約 8 割が骨病変を呈する。その半数は頭蓋骨病変で前頭骨に好発し、画像検査上、骨融解像を伴う軟部腫瘍として描出される。

症例は生後 11 か月の男児で 2 か月前から続く前頭部正中の 2cm 大の腫瘍を主訴に来院した。身体所見上、前額部正中に 2cm 大の弾性硬～硬な隆起性腫瘍と周囲の皮下に軽度浮腫を認め、単純 X 線では腫瘍サイズに一致した前頭骨の円形の打ち抜き像を認めた。CT では前頭骨正中に辺縁明瞭な骨融解像を伴う軟部腫瘍がみられた。MRI にて腫瘍は、T1 強調画像は等信号、T2 強調画像では軽度高信号を呈し、均一に造影された。腫瘍摘出術と病理組織診断が行われた。

病理組織学的には淡好酸性の細胞質と紡錘形・長楕円形の核を有する腫瘍細胞が密に不規則に増殖していた。免疫染色にて α -SMA や vimentin といった筋原性抗原、線維芽細胞を含む間葉系細胞抗原が陽性であり、Langerin、CD1a は陰性であった。稀な線維芽細胞・筋線維芽細胞由来の良性腫瘍であり乳児期男児に好発する cranial fasciitis が疑われた。腫瘍と末梢血の全エクソン解析を行い、infantile myofibromatosis で報告されている PDGFRB 遺伝子の機能獲得型の体細胞変異を検出した。

頭蓋骨の骨融解像を呈する軟部腫瘍として、Langerhans 細胞組織球症のほか類表皮嚢胞や軟膜嚢胞などが鑑別疾患として知られるが、cranial fasciitis や infantile myofibromatosis などの線維芽細胞・筋線維芽細胞由来の腫瘍も鑑別の一つとして注意する必要がある。

一般演題 2

再燃を繰り返す多発骨型 LCH に対してゾレドロン酸単独投与が有効であった 2 例

山下 喜晴、力石 浩志、奥主 朋子、日野 もえ子

千葉大学 医学部附属病院 小児科

【背景】骨型 LCH に対するビスフォスフォネートの有効性が報告され、JPLSG-LCH-19-MFMFB においてもゾレドロン酸の安全性と有効性が検討されている。再燃を繰り返さず多発骨型 LCH に対してゾレドロン酸単独投与を行っている 2 例の経過について報告する。

【方法】ゾレドロン酸の使用にあたっては施設倫理審査の承認後、Kudo らの報告 (Pediatr Int. 2019) を参考に 2mg/m² (最大 4 mg)、4 週ごとで使用している。

【1 例目】初発時 2 歳 5 か月女児。右頸部リンパ節腫大、発熱、下肢痛にて診断された。頭蓋骨、左肩甲骨、脊椎多発、坐骨等に多発する溶骨性病変を認め JPLSG-LCH12 に基づき寛解導入 A を行ったが新規溶骨病変を認めたため寛解導入 B を行った。後期維持 C (3 歳 2 か月) 時に右肩甲骨、頭蓋骨に新規病変を認めた。LCH-III 低リスクに準じた治療に変更し、維持療法終了時 (3 歳 9 か月) 新規の脊椎圧迫骨折をみとめ、再度 LCH-III を開始した。胸椎・頸椎に疼痛と新規病変が出現したため 2021 年 5 月 (4 歳 10 か月) よりゾレドロン酸を開始した。疼痛に対して PSL を 10 日間併用した。現在までに再燃なく、成長率、血清カルシウム値に異常を認めない。

【2 例目】初発時 6 歳 4 か月男子。発熱、左耳下腺リンパ節腫大、皮疹にて診断された。寛解導入 A を行い寛解に至った。維持療法終了時 (7 歳 3 か月) の FDG-PET にて左下顎、左大腿骨に集積が残存したが、無症状のため経過観察していた。2021 年 9 月 (8 歳 4 か月) 頭部皮下腫瘍と左腋腹の疼痛を認め FDG-PET にて同部位に集積を認め再燃と診断した。ゾレドロン酸初回投与後に発熱、嘔吐、腹痛を認め 3 日間の入院治療が必要であった。2 回目移行はアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬を併用し副作用は出現していない。開始後 5 か月時点で身長増加が 0.6 cm であり成長率の低下を認めている。

【結語】再燃病変に対してもゾレドロン酸が有効であるが、急性期・晩期毒性について注意深い観察が必要である。

一般演題 3

硬化性胆管炎を合併し、肝移植を施行したランゲルハンス細胞組織球症の1例

市来 章裕¹⁾、深野 玲司¹⁾、太田 陽香¹⁾、岡崎 咲栄¹⁾、飯田 恵庸¹⁾、坂田 恭史¹⁾、東 良紘¹⁾、市村 卓也¹⁾、吉丸 耕一朗²⁾、松浦 俊治²⁾、工藤 耕³⁾、照井 君典³⁾、長谷川 俊史¹⁾

1 山口大学 大学院医学系研究科医学専攻 小児科学講座、2 九州大学 大学院医学研究院 小児外科学分野、3 弘前大学 医学部附属病院 小児科

【背景】小児の硬化性胆管炎 (SC) はまれであり、約 30%が二次性とされている。二次性の SC を来し、肝移植を施行したランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) を経験したため報告する。

【症例】1歳5か月女児。腹部の出血性丘疹、血小板減少、肝機能障害の精査目的で当科に入院した。肝腫大、皮膚や眼球結膜の黄染、点状出血の混在する紅褐色小丘疹を認めた。皮膚生検を施行し、LCH と診断した。腹部 MRI で胆管狭窄と門脈周囲の信号強度の上昇を認め、LCH による二次性 SC と判断した。多臓器型 LCH (リスク臓器あり：肝臓) と診断し、シタラビン、ビンクリスチン、プレドニゾロンによる寛解導入療法に効果を示したが、プレドニゾロン減量に伴って発熱や新規皮膚病変の出現を認め、黄疸および肝機能障害の増悪と肝線維化マーカーの上昇を認めた。Progressive disease と判断してクラドリビン、シタラビンによるサルベージ療法を施行した。サルベージ療法開始後、発熱を認めず皮膚病変も消退傾向となったが、黄疸や肝機能障害は改善を認めなかった。サルベージ療法2コース終了後に開腹下肝生検を施行し、グリソン鞘周囲の線維化を認めた。サルベージ療法4コース終了時点でLCHは寛解したが、肝線維化マーカーはさらに上昇した。二次性SCによる不可逆的な胆汁うっ滞性肝障害が生じていると考え、肝移植の適応と判断した。母をドナーとして生体肝移植を施行し、黄疸と肝線維化マーカーが正常化した。肝移植後1年3か月時点でLCHの再燃なく経過している。

【考察】治療抵抗性のLCHは予後不良と報告されていたが、近年クラドリビン、シタラビンによるサルベージ療法の有効性が報告されている。自験例はサルベージ療法開始後にLCHの病勢は改善したものの、不可逆的に肝臓の線維化が進行し肝移植を施行した。SCを合併したLCHに対して肝移植は有効な治療法の一つであると考えられる。

一般演題 4

拡散テンソル画像を用いた神経変性 Langerhans cell histiocytosis の白質微細構造変化の解析

今井 朝彦¹⁾、坂本 謙一²⁾、長谷川 龍志¹⁾、塩田 曜子³⁾、堤 義之⁴⁾、阪上 智俊¹⁾、
今村 俊彦¹⁾、森本 哲⁵⁾、家原 知子¹⁾

1 京都府立医科大学 大学院小児科学, 2 滋賀医科大学 小児科, 3 国立成育医療研究センター 小児がんセンター, 4 同 放射線科, 5 昭和伊南総合病院小児科

【はじめに】神経変性 Langerhans cell histiocytosis (ND-LCH)では、MRI の所見と神経症状との関連は一定ではなく、神経症状の出現や進行を予測することが困難である。拡散テンソル画像(DTI)は、部分異方性(FA)や見かけの拡散係数(ADC)といった指標を用いて、組織の微細構造の変化を定量評価できる。我々は LCH 患者の皮質脊髄路(CST), 上小脳脚(SCP), 中小脳脚(MCP)を解析し、ND-LCH との関連を検討した。

【対象】2019年4月から2021年3月に国立成育医療研究センターで頭部MRIを撮像したLCH患者40名。

【方法】基準を満たした33例・43画像をDTIを用いて解析し群分けした。a群：MRI所見なし/CNS症状なし, b群：MRI所見あり/CNS症状なし, c群：MRI所見あり/CNS症状ありとし、それぞれ24例・30画像, 5例・7画像, 4例・6画像となった。(MRI所見なし/CNS症状あり)群は該当患者がいなかった。FA値, ADC値をa, b, c群間で統計学的検討を行った。

【結果】3群間比較において、FA値は、SCPで全ての2群間に、MCPではa-c群間で有意差を認めた。CSTでは有意差はなかった。またADC値は、MCPで全ての2群間に有意差を認めた。CSTとSCPでは群間の有意差はなかった。

【考察】ND-LCHではSCPやMCPのFA値やADC値の経時的な変化を認め、同部位の障害が示唆された。またSCPではFA値のみの変化であるが、MCPではFA値とADC値ともに変化が認められ、白質線維により障害の機序が異なる可能性がある。

【結論】ND-LCHではSCPやMCPが障害されていることが明らかになった。SCP, MCPの経時的な変化を観察することで、ND-LCHの発症予測、病状の把握できるかもしれない。

一般演題 5

濾胞性リンパ腫 (FL) に合併し急速な増悪を認めた全身性組織球症の 1 例

工藤 耕¹⁾、蓮井 研悟²⁾、高畑 武功²⁾、斎藤 絢介²⁾、陳 豫²⁾、佐藤 温²⁾、照井 君典¹⁾

1 弘前大学 小児科、2 同 腫瘍内科

【緒言】組織球症は、未熟樹状細胞、マクロファージなど単核貪食細胞系の造血器腫瘍である。大部分が単独で発症する一方で、一部の組織球症は、悪性リンパ腫などの血液疾患と同時期に、あるいは時期を前後して、発症することが報告されている。このような疾患では両疾患に共通する起源クローンが存在すると考えられている。今回、濾胞性リンパ腫 (FL) の一部に LCH を合併し、その後、全身性組織球症が急速に増悪を認めた 1 例を報告する。

【症例】70 歳男性。全身リンパ節腫脹を主訴に受診し、頸部リンパ節生検で CD20 陽性、FL と診断された。リンパ節病変の一部に CD1a, CD207 陽性の組織球症を認め LCH と診断された。R-THP-COP による化学療法を開始し、FL 病変は縮小を認めたが、LCH 病変が増大し Ara-C 療法および 2-CdA 療法に反応不良で、診断から 10 か月後、急速な腫瘍増大および低血糖、代謝性アシドーシス、肝不全、腎不全を発症し永眠した。

【考察】病理解剖で FL 病変は認めず、LCH の多臓器びまん性浸潤を認めた。FL 病変において染色体転座を認めず、LCH 病変で BRAF 遺伝子変異は陰性であった。clonality 解析では、両方の腫瘍組織で免疫グロブリン L 鎖遺伝子再構成を認めたことから、B 細胞系列の共通起源クローンを有する急速に進展する、まれな組織球症と推測された。

一般演題 6

生殖補助医療にて妊娠・出産に成功した視床下部・下垂体機能不全を伴う LCH の一例

菅沼 信彦^{1,2,3)}、川口 朝兒²⁾、中西 豊³⁾、近藤 紀子⁴⁾

1 名古屋学芸大学 看護学部、2 レディースクリニック ミュウ、3 名古屋医療センター 産婦人科、4 おおぞね内科クリニック

【症例】生後 10 ヶ月にて耳漏を主訴に小児科を受診し、右側頭骨の LCH との診断を受けた。ビンブラスチン治療後、DDAVP とチラージンの投与を受けている。11 才 0 ヶ月にて低身長を指摘され、成長ホルモンを 17 才 6 ヶ月まで投与された。19 才 2 ヶ月に原発性無月経にて婦人科を受診し、エストロゲン/プロゲステロンによるホルモン補充療法 (HRT) により月経誘発が継続的になされた。

【不妊治療】33 才 2 ヶ月にて婚姻し、挙児を希望した。FSH 製剤を用いた排卵誘発治療を 6 回行ったが、妊娠には至らなかった。夫の精液所見で精子濃度の減少ならびに前進性運動率の低下傾向が見られ、多胎妊娠ならびに卵巣過剰症候群回避のためにも、体外受精 (顕微授精) ならびに全胚凍結保存-融解移植の適応となった。2 回の体外受精により 2 個の良好胚盤胞が得られた。38 才 2 ヶ月にて HRT 下に、1 個の凍結胚盤胞を融解し移植した。その結果、妊娠が確認された。

【妊娠・出産経過】妊娠 9 週にて胎児心拍が確認され、DDAVP とチラージンを増量しつつ妊娠管理が行われた。特に重篤な合併症は出現せず予定日に至ったが陣痛が発来せず、妊娠 40 週 2 日にて分娩誘発のため入院した。しかしながらプロスタグランジンによる陣痛誘発には反応なく、本人希望もあり 40 週 6 日にて緊急帝王切開術を施行した。その結果、3396g の健康女児を出産した (アプガースコア : 9 (1 分後) → 10 (5 分後))。乳汁分泌は不良ではあるが、1 ヶ月後の児の体重は 4424g となり、発育は順調であった。

【総括】LCH のみならず、視床下部-下垂体系の障害を伴う原発性無月経症例においては、安全性の点からも生殖補助医療を考慮すべきであると考えられる。

一般演題 7

成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の全国疫学調査

佐藤 亜紀¹⁾、東條 有伸²⁾

1 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科、2 東京医科歯科大学 統合イノベーション推進機構/オープンイノベーション機構

病理科と血液内科を対象とした 20 歳以上の成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の全国疫学調査を行い、2013 年 1 月から 2018 年 12 月の間に新規に病理確定診断された 148 例の統合解析と、同期間に診療された 87 例の詳細解析を報告する。148 例の統合解析では男性 90 例 (60.8%)、女性 58 例 (39.2%)、診断時年齢中央値 46.5 歳 (20-87 歳)、初発症状から診断までの期間平均 15 ヶ月 (0-378 ヶ月) であった。初発症状は局所の疼痛 56 例、画像異常所見 (無症状) 24 例、腫瘤触知 22 例、皮疹 21 例、初発時診療科は呼吸器科 33 例、整形外科 33 例、皮膚科 19 例、生検部位は骨 57 例、肺 29 例、皮膚 27 例であった。BRAF V600E 変異の免疫組織化学染色が行われた 27 例中、8 例 (29.6%) が陽性であった。87 例の詳細解析では単一臓器型 LCH が 40 例 (46.0%)、多臓器型 LCH が 47 例 (54.0%)、病変部位は骨 (59.8%)、肺 (27.6%)、下垂体 (25.3%)、リンパ節 (25.3%) に認めた。19 例に他の悪性腫瘍の合併を認めた。観察期間中央値 53 ヶ月の全生存率は 90.7% (95%信頼区間 : 79.9-95.8)、単変量解析では 60 歳以上、リスク臓器浸潤、リンパ節浸潤が、多変量解析では 60 歳以上が予後不良因子であった。経過中 6 例が死亡し、LCH による死亡例 4 例は全例初回化学療法抵抗性であった。化学療法を行われた 58 例の初回化学療法は Special-C 37 例 (68.3%)、シタラビン 10 例 (17.2%) であった。観察期間中央値 32 ヶ月の無イベント生存率は 51.1% (95%信頼区間 : 35.9-64.5) であった。58 例中 50 例は奏効したが、21 例の再発を認めた。成人 LCH において、化学療法抵抗症例や再発症例の治療改善のため BRAF 阻害剤なども含む前向き臨床試験が望まれる。

ミニレクチャー

中枢神経変性症：典型画像を見て覚える

塩田 曜子¹⁾、堤 義之²⁾、宮寄 治²⁾

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

組織球症の診断から数年後より小脳や基底核に左右対称性の MRI 異常信号が出現し、数年かけて運動失調や認知機能の低下が進行していく中枢神経変性症 (Neurodegeneration; ND) を生ずる一群がある。

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) においては、1) 脳組織には高度な炎症細胞浸潤を認めるが腫瘍性の LCH 細胞は認めない、2) 90%以上に LCH 細胞に *BRAF* V600E を認める、3) 脳病変部のマクロファージには LCH 細胞と同じく *BRAF* V600E 変異が検出される、4) LCH 病変の治癒後も末梢血単核球中に *BRAF* V600E 変異陽性細胞が検出される、5) 炎症性サイトカイン/ケモカインが髄液や血中で高値となる、と報告されている。また、若年性黄色肉芽腫症や Erdheim-Chester 病も ND を生ずる。これらの知見から、ND の本態は、MAPK 経路の遺伝子に変異のある単球系細胞により惹起された著しい炎症による神経破壊と考えられる。

LCH の診断後 10 年時点で全体の約 5%、尿崩症群では 10%以上に神経症状を認める

(clinical ND; cND)。さらに、中枢神経リスク部位とされる頭蓋底・眼窩骨や下垂体病変、かつ *BRAF* V600E 陽性の群では、それらが陰性の 2.9%に対し、33.1%と報告されている (Heritier, 2018 BJH)。また、頭頸部や下垂体 LCH 症例を丁寧に経過観察していくと、47/83 例 (57%) に MRI 所見の異常 (radiologic ND; rND) が検出されており (Wnorowski, 2008 J Pediatr)、実際にはかなり高率に ND を生じている可能性がある。

将来的には、MAPK 阻害剤の導入が期待されており、まずは臨床医による ND についての理解をひろめること、特に典型的な MRI 画像所見を知ることにより、早期診断につなげていく。

特別講演

EB ウイルス感染細胞と宿主免疫系の相互理解

広島大学大学院医系科学研究科 免疫学・教授

保田 朋波流 先生

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は大多数の成人に潜伏感染するがんウイルスである。感染細胞と宿主免疫系とが相互にバランスのとれた状態に保たれることで、健常者においては終生に渡り再生能力を有するウイルスを内在した共生関係が成立される。EBV は急性感染症である伝染性単核球症の原因となるだけでなく、複数の悪性腫瘍との因果関係が知られている。臓器移植、HIV 感染、先天性免疫異常などの要因で宿主免疫機能の抑制が続いた場合、EBV 感染細胞が恒常的に活性化し重篤なウイルス感染症、リンパ増殖性疾患、あるいはリンパ腫を発症することが問題となる。また一部の EBV 陽性リンパ腫においては感染細胞が免疫を回避する変異を獲得した結果によってもたらされるケースも明らかになりつつある。EBV を対象とするウイルス薬やワクチンはいずれも実用化に至っておらずそれらの開発が望まれる。しかしながら EBV は数多くの遺伝子をコードしており、EBV 感染症やリンパ腫の治療薬あるいは治療方法の開発を進める上で疾患の本質を担う分子の同定や、ヒト病態を再現する動物モデルの開発も重要になってくる。EBV はヒト以外の生物種には感染しないことから、これまで動物モデルを用いた研究に制限があった。我々は EBV がコードする遺伝子を特定の細胞に発現誘導することで、EBV 関連病態がマウスにおいても再現できることを確認した。ヒト-EBV 間の共生関係や病態発現について、マウスモデルの構築などから得られた知見をもとに宿主免疫やヒト-ウイルス共進化の観点から議論する。また EBV の抗ウイルス薬やワクチン開発の現状についても簡単に触れたい。