

一般演題 1

BRAF V600E 陽性のランゲルハンス細胞組織球症にエルドハイム・チェスター病を合併し冠動脈主幹部狭窄をきたした一例

月橋亜矢子 1)、齊藤暁人 1)、石田純一 1)、佐藤亜紀 2)、遠藤 清良 3)、蛭間貴司 1)、相馬 桂 1)、嶋田正吾 4)、武田 憲文 1)、波多野 将 1)、小室一成 1)

1 東京大学医学部附属病院 循環器内科、2 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科、3 東京大学医学部附属病院 総合研修センター、4 東京大学医学部附属病院 心臓外科

エルドハイム・チェスター病(ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型の希少疾患である。ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)としばしば合併することが報告されており(10-20%)、BRAF 等の MAP キナーゼ経路の遺伝子変異を有する。ECD は他の組織球症と同様、全身に浸潤した組織球により様々な症状を呈するが、その他の組織球症と異なり、心血管系疾患の発症頻度が高いことが報告されている。今回、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に ECD を合併した **mixed type** の患者において、冠動脈主幹部病変をはじめとした全身性の血管病変を認め、冠動脈バイパス術(CABG)を施行した症例を経験した。症例は2歳時からランゲルハンス細胞組織球症(LCH)に伴う骨・中枢神経病変などの多臓器障害に対し、免疫抑制剤、抗悪性腫瘍薬にて加療されてきた45歳女性である。36歳時の骨生検で非ランゲルハンス細胞系の異常増殖を指摘され、エルドハイム・チェスター病(ECD)との **mixed type** と診断、BRAF V600E 遺伝子変異が検出された。42歳時には治療抵抗性高血圧を指摘され、大動脈壁の肥厚、腎動脈レベルでの腹部大動脈の完全閉塞を認め、44歳時には左冠動脈主幹部(LMT)の狭窄も疑われたことから当科に紹介された。冠動脈造影検査では LMT 入口部に高度狭窄を認め、早期の治療介入が必要と判断、ECD の血管病変治療に関する報告は少ない中、CABG を施行した。病変の進行抑制のため術後よりステロイドを導入し、グラフト血管や下肢血流に問題をきたすことなく退院した。バイパスを含め、血管病変の長期フォローが重要である。BRAF 変異陽性の ECD に対しては BRAF 阻害薬が有効と考えられるが、BRAF 阻害薬は日本では保険承認がなされておらず、ドラッグラグの解消が望まれる。

一般演題 2

急性リンパ性白血病 (ALL) に続発した組織球肉腫で *NRAS* 変異を認めた一例

藤田純美子 1)、佐藤亜紀 1)、工藤 耕 2)、神保光児 1)、福山朋房 1)、川俣豊隆 1)、
小川弥穂 3)、遊佐 希 4)、清水英悟 5)、横山和明 1)、井元清哉 6)、南谷泰仁 1)

1 東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科、2 弘前大学医学部附属病院小児科、
3 東京大学医科学研究所造血病態制御学分野、4 東京大学医科学研究所附属病院ゲノム診療部、5 東京大学医科学研究所健康医療インテリジェンス分野、6 東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター/健康医療インテリジェンス分野

組織球肉腫は組織球系造血器腫瘍の一種で非常に希な疾患である。他の造血器腫瘍を合併することが知られており、化学療法抵抗性のことが多く予後不良である。近年、組織球肉腫を含めた組織球系造血器腫瘍は *MAPK* 経路遺伝子変異を有し、*MAPK* 経路の阻害剤が治療の選択肢となる可能性が報告されている。今回、*ALL* の寛解維持中に発症した組織球肉腫で *NRAS* 変異を認めた一例を経験したので報告する。症例は 31 歳男性。X-2 年に *ALL* を発症、化学療法で寛解に至り、寛解維持中の X-1 年末に全身性に小結節病変が出現した。生検で組織球肉腫と診断され、X年初めより多剤併用化学療法を施行するも治療抵抗性であった。本症例において全エクソーム解析を施行したところ *NRAS* 変異を認め、*MEK* 阻害剤による治療を開始した。一定の効果を認めた状態で同胞からの同種造血幹細胞移植を施行し、現在外来経過観察中である。また、本症例を含めた当院受診歴のある *non-Langerhans cell histiocytosis (non-LCH)* 14 例について検討したところ、全身状態不良症例を多く認めており、希少疾患のため診断治療の遅れが原因と推測された。現行の病理組織分類では分類が難しい症例や、化学療法抵抗性の症例が多いことも問題となっており、ほとんどの症例で *MAPK* 経路の遺伝子変異が検出されていることから、今後は遺伝子変異に基づく病理組織分類の確立や、化学療法抵抗性症例に対しては *BRAF* 阻害薬や *MEK* 阻害薬などの治療薬の導入が望まれる。

一般演題 3

成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の化学療法

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

当院受診歴があり病理組織で LCH の診断が確認された 78 症例のうち、55 症例に化学療法が実施された。化学療法施行 55 症例における解析結果は、性別は男性 30 例、女性 25 例、治療時の年齢中央値 44 歳、病型は単一臓器孤発型 3 例、単一臓器多発型 14 例、多臓器型 38 例、リスク臓器浸潤あり 10 例、免疫組織化学染色を施行した 38 例中 BRAF V600E 陽性症例は 15 例 (39.5%)、3 例が死亡に至り LCH 関連の死亡 2 例はいずれも初回化学療法の治療効果で病勢進行例であった。1st line 化学療法はビンブラスチン (VBL) /メルカプトプリン (6-MP) /メソトレキサート (MTX) /プレドニゾン(PSL)を併用した Special-C 療法 41 例 (74.5%)、VBL/PSL 5 例 (9.1%)、2nd line 化学療法は Special-C 療法 12 例 (40.0%)、クラドリビン (2-CdA) 7 例 (23.3%)、ハイドロキシウレア (HU) /MTX 7 例 (23.3%)、3rd line 化学療法は HU/MTX 5 例 (45.4%) の順で多かった。初回化学療法として最も多かった Special-C 療法 41 例に関して、治療効果評価可能症例 36 例中、活動性病変消失症例は 23 例、活動性病変残存するも縮小効果を認める症例は 9 例、計 32 例 (88.9%) が奏功を示した。奏功した 32 例中 15 例に再発を認めたが、再度化学療法により奏功する症例を多く認めた (Swimmer plot 提示)。有害事象は 41 例中 14 例に認め、最も多かったのが AST/ALT 上昇 10 例、好中球減少症 7 例であったが、6-MP などの減量によりほとんどの症例で治療を継続できた。しかし、Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型システインホモ (Cys/Cys) 1 例、システインヘテロ (Arg/Cys) 1 例で血球減少の遷延を認め治療変更を要した。Special-C 施行 41 例の 3 年全生存率は 97.2% (CI: 81.9–99.6%)、3 年無イベント生存率 55.1% (37.2–69.8%) であり、再発率の高さが問題であった。BRAF V600E 変異と再発との関連は今回の解析では明らかではなかったが、既報では関連が報告されており、今後、日本の成人 LCH においても、初回化学療法抵抗症例や再発難治症例の治療改善のため BRAF 阻害薬などの遺伝子標的薬を含む前向き臨床試験が望まれる。

一般演題 4

ビンクリスチンによる早期維持相の強化は小児多発骨型・多臓器型 LCH の予後を改善しない： JPLSG LCH-12 研究の結果から

森本 哲 1)、塩田曜子 2)、工藤寿子 3)、金兼弘和 4)、今村俊彦 5)、康 勝好 6)、小阪嘉之 7)、湯坐有希 8)、中澤温子 9)、齊藤明子 10)、渡邊智之 11)、中沢洋三 12)、日本小児がんグループ HLH/LCH 委員会

1 自治医科大学 小児科、2 国立成育医療研究センター 小児がんセンター、3 藤田医科大学 小児科、4 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、5 京都府立医科大学 小児科、6 埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科、7 兵庫県立こども病院 血液・腫瘍内科、8 東京都立小児総合医療センター 血液・腫瘍科、9 埼玉県立小児医療センター 臨床研究部、10 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター、11 愛知学院大学心身科学部健康栄養学科、12 信州大学 小児科

【目的】シタラビン、ビンクリスチン (VCR)、プレドニゾロンを主体とした JLSG-96/-02 レジメンにより、小児の多発骨(MFB)型および多臓器(MS)型のランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)の死亡率は低下した。しかし、再発率は依然として高く、その結果、無イベント生存率(EFS)はまだ満足できるものではない。日本小児がんグループ(JCCG)は、JLSG-96/-02 レジメンの早期維持相を VCR の投与量を増やして強化することにより再発率が低下するかどうかを検証するために、LCH-12 臨床試験を行った。【方法】2012年6月～2017年11月に、診断時年齢が20歳未満の新たに診断された MFB 型と MS 型 LCH 患者が登録された。MFB 型と MS 型 LCH の治療期間は、それぞれ 30 週間、54 週間であった。主要評価項目は、3 年 EFS とした。初期治療反応不良、治療中の増悪、治療終了時に活動性病変の残存、再発、全ての死亡をイベントとした。【結果】計 150 例(MFB 43 例、MS 107 例)が評価可能であった。最終評価時点(2020 年 11 月)で、MFB および MS の生存患者の追跡期間の中央値はそれぞれ 5.1 年(範囲、2.5～8.3 年)および 5.4 年(範囲、2.4～8.4 年)であった。MS の 1 例が寛解導入相で敗血症により死亡した。3 年 EFS は、MFB で 66.7%(95%信頼区間[CI]、56.5-77.0)、MS で 59.8%(95%CI、49.9-68.4)であった。MFB と MS とともに、95% CI の下限は、試験の帰無仮説(それぞれ 65.0%と 60.0%)よりも劣っていた。これらの EFS は、JLSG-02 試験と差はなかった。【結論】VCR による治療強化は、MFB および MS の小児 LCH 患者の EFS を向上させなかった。小児 LCH 患者の転帰を改善させるには他の戦略が必要である。

一般演題 5

診断時の一般臨床検査値による小児多臓器型 LCH の予後予測：JLSG-02 と LCH-12 の結果から

森本 哲 1)、塩田曜子 2)、坂本謙一 3)、今村俊彦 4)、工藤寿子 5)、恒松由記子 6)、今宿晋作 7)、日本 LCH 研究グループ

1 昭和伊南総合病院 小児科、2 国立成育医療研究センター 小児がんセンター、3 滋賀医科大学 小児科、4 京都府立医科大学 小児科、5 藤田医科大学 小児科、6 順天堂大学 小児科、7 宇治徳洲会病院 血液内科

【背景】小児 LCH の生命予後不良因子として、リスク臓器 (RO : 肝臓、脾臓、造血器) 浸潤や Disease activity score ≥ 6 が挙げられるが、診断時の一般臨床検査データにより生命予後例を的確に抽出できるかどうかは大規模なコホートで検討されていない。【症例と方法】2002~2009 年に JLSG-02 試験に登録された多臓器型 LCH の 147 例(年齢中央値 1.5 歳)の診断時の臨床検査値と浸潤臓器のデータが収集した。連続変数の検査データは、ROC 曲線による分析で、生死を最も反映する cut-off 値で 2 つのカテゴリーに分けた。Cox 比例ハザードモデルを用いて全生存率(OS)に影響する因子を抽出し、Kaplan-Myer 法を用いて分析した。2012~2019 年に登録された LCH-12 試験の多臓器型 LCH のコホート(107 例、年齢中央値 1.4 歳)で検証した。【結果】JLSG-02 コホートでは、7 例(4.8%)が死亡し、5 年での OS は 95.2% (95%CI: 91.8-98.7)であった。RO 陽性患者は、RO 陰性患者と比較し、OS は有意に低かった (90.0% [95%CI: 83.0-97.0] vs. 100%、 $p=0.005$)。ROC 曲線から得られた cut-off 値を基にした単変量の Cox 比例ハザードモデルで、ヘモグロビン(Hb) (<8.0)、血小板 ($<200K$)、総蛋白 (<5.5)、アルブミン (<3.5)、総ビリルビン(T-bil) (>0.55)、白血球 ($<5,000$)、CRP (>4.5)、LDH (>350)の例は有意に OS が低かった(ハザード比[HR]は、それぞれ 41.5、34.8、22.1、13.1、11.7、8.5、5.3、5.2)。多変量解析により、段階的選択法で Hb 低値、T-bil 高値、LDH 高値、白血球低値の 4 項目を抽出した(HR はそれぞれ 15.0、10.3、5.5、5.5)。これらの 4 項目中 3 項目以上を満たした 7 例(RO 陽性 : 7 例、死亡 : 5 例、6 週時点の反応不良 : 5 例、反応あるが後再発 : 2 例)は、それ以外の例よりも OS が極端に低かった(28.6% [95%CI: 0.0-62.0] vs. 98.6% [95%CI: 96.6-100]、 $p<0.001$)。LCH-12 のコホート(107 例)においても、この 4 項目中 3 項目を満たした 7 例(RO 陽性 : 6 例、死亡 : 1 例、6 週時点の反応不良 : 3 例、反応あるが後再発 : 4 例)は、それ以外の例よりも OS は有意に低かった(85.7% [95%CI: 33.4-97.9] vs. 100%、 $p<0.001$)。【結論】これらの診断時の一般臨床検査を組み合わせることで、極めて予後不良な小児 LCH 患者を的確に抽出することが可能であった。