

中枢神経変性 LCH のフォローアップガイドライン (Vr.2011)

緒言

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) では中枢神経病変を合併することが少なくない。中枢神経病変の多くは腫瘍性病変または神経変性病変であり、いずれも長期予後を左右する。腫瘍性病変は視床下部・下垂体に生じることが多く高頻度に中枢性尿崩症を併発する。神経変性病変は画像的に神経変性パターンを示し、小脳、基底核、橋などに MRI の信号変化を呈する。臨床症状は無症状から痙直型麻痺や認知障害を示すものまで幅広いスペクトラムを示す。頭部 MRI 検査により LCH の神経変性病変の詳細が明らかにされつつあるが、出現頻度、臨床経過、病態については不明な点が多い。神経変性病変に対する治療に関しては、日本 LCH 研究会は免疫グロブリン静脈 (IVIG) + Dexamethasone の有効性を報告 (Imashuku 2008) し、重要な提言をしているが、現在のところ標準的な治療法は確立されていない。更なる症例の蓄積により LCH の神経変性病変の発症を阻止する治療の確立が望まれている。

まれな疾患である乳児 LCH の中枢神経病変の follow up 基準を多施設間で均一にすることにより、乳児 LCH の中枢神経病変の詳細を明らかにすることおよび、治療の有効性の評価への活用を目的に中枢神経 LCH の follow up 基準を作成した。

I. 中枢神経 LCH の概要

1. LCH の中枢神経病変のアウトライン

- 1) 腫瘍性病変：LCH の中枢神経病変では視床下部・下垂体の腫瘍性病変が最も多く、LCH の 10～25% に生じる。中枢性尿崩症を伴うことが多く、成長ホルモン分泌不全症やその他の内分泌異常を伴うことがある。血液脳関門を欠く脳室周囲器官群に病変が生じると考えられ、下垂体茎の拡大のみが見られる場合がある。視床下部や髄膜、松果体にも同様の腫瘍性病変を認めることがある。
- 2) 神経変性病変：LCH の頭部 MRI で、小脳や基底核、橋に神経変性パターン、すなわち左右対称性に小脳灰白質や小脳白質に T2 強調像で高信号、T1 強調像で低または高信号域を、橋には T2 強調像で高信号、基底核には T1 強調像で高信号、T2 強調像で低から高信号域を認める病変である。造影効果はない。組織学的に神経細胞の脱落や軸索変性、脱髄やグリオシスを反映していると考えられている。神経症状を認める症例と認めない症例がある。
- 3) その他の中枢神経病変：白質脳症様の病変や血管腔 (Virchow-Robin 腔) の拡大や小脳の萎縮などが出現することがある。

2. LCH の神経変性中枢性病変 (neurodegenerative CNS disease in LCH)

LCH の神経変性病変は頭部 MRI により高頻度に見出され、長期的な予後を左右する因子として重要である。神経変性病変の機序は、①骨から下垂体・視床下部など頭蓋内に進展した肉芽腫性病変が、ケモカインやサイトカインを介して隣接した組織の侵襲を引き起こす、あるいは、②マイクログリアやランゲルハンス細胞による抗原提示により誘発された脳組織成分への自己免疫性反応が持続することによると推測される。follow-up すべき項目を選定するために LCH の神経変性中枢性病変を特に取り上げ review する。

- 1) 出現頻度：中枢神経変性病変の出現は高頻度であるとの報告が多い。LCH 全体の約 50% で放射線学的に中枢神経変性病変を認め、その 25% で経過中に明らかな神経症状が認めている (Wnorwski

2008)。日本 LCH 研究班の報告では、150 例の LCH のうち 11 例に中枢神経変性病変を見出した (Imashuku 2008)。

2) 神経症状：神経症状を伴う例と伴わない例がある。Follow-up の経過中に症状が明らかになる例が多く、放射線学的に神経変性病変を認める症例の 25%で診断後 3 年から 15 年の間に明らかな神経症状を認めたとの報告がある (Wnorwski 2008)。神経症状はごく軽微な神経症状から重度障害まで幅広いスペクトラムを示す。進行性の小脳症状 (振戦、失調、構音障害など) や仮性球まひ (嚥下障害など) や痙性麻痺、脳神経症状、認知障害、注意集中の障害、行動障害、精神障害などが生じる。

3) 経過と予後：LCH の診断時に MRI で中枢神経変性病変を認める症例もあるが、多くは経過中に中枢神経病変を認める。放射線学的病変は半数以上で進行する。上記のごとく重症な神経症状をきたし、介助を必要とするまたは、寝たきりになる症例がある。

4) 神経変性中枢性病変の検査所見：一般髄液検査では特徴的な異常所見はない。神経変性病変の免疫組織化学では、肉芽腫性病変に見られる CD1a 陽性細胞は見られず、顕著な炎症機転が存在し CD8 陽性 T cell が浸潤し、神経・軸索変性と二次的な髄鞘の脱落を認める。変性や脱落の程度により、小脳皮質・白質の萎縮が見られる。

5) LCH の神経変性病変出現の危険因子：骨病変が眼窩、側頭骨、蝶形骨、篩骨、mastoid paranasal sinus, 前頭蓋窩中頭蓋窩に存在することや慢性/再発性の経過、中枢性尿崩症の存在が LCH の神経変性病変の危険因子になると考えられる (Grois 2010)。

3. LCH の神経変性病変に対する治療

日本 LCH 研究会では IVIG+Dexamethasone の有効性を報告している (Imashuku 2008)。LCH の神経変性病変に対する標準的な治療法の確立はされておらず、免疫グロブリン、cladribine、cytosine arabinoside (ARA-C)、vincristine、retinoic acid など種々の方法が試みられている。日本 LCH 研究会が提唱する IVIG+Dexamethasone の有効性の立証につき、更なる症例の蓄積が必要である。他の神経変性疾患では、50-80%の神経細胞が脱落してはじめて臨床症状が発現することが判明しており、神経症状の発現がない段階での放射線学的神経変性病変に対する早期治療開始の有効性の立証が期待される。

II. 中枢神経 LCH の follow up 基準の作成

日本 LCH 研究会の調査票を改変した中枢神経 LCH の follow up 調査票を活用し、身体所見においては、体重・身長測定は 3~6 か月に 1 回、神経学的所見は以下の所見を 3~6 か月ごとに診察する。[小脳症状、錐体外路障害 (不随意運動、筋トーヌス、姿勢、姿勢反射障害、随意運動障害)、錐体路障害、脳神経症状、自律神経、精神症状]。

検査では、頭部 MRI (6 か月~1 年に 1 回)、内分泌学的検査 (TSH, fT3, fT4, ACTH, cortisol, Na, K, Cl, LH, FSH, E2, ADH, 血漿浸透圧, testosterone, PRL, SMC) を 6 か月ごとに行う。定量可能な神経学的検査として、知能検査 (WIPPSI, WISC-III, WAIS) (1 年に 1 回)、ICARS (international cooperative ataxia rating scale)、EDSS* (expanded disability status scale) (*MS の rating scale (錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能の 6 段階評価と ADL を合わせて評価可能) をスコアリングする。

その他参考所見として、SPECT、脳波、視覚誘発電位検査 (VEP)、聴性脳幹反応 (ABR) を LCH 診断時、MRI 所見出現時、神経症状出現時に施行する。髄液検査は LCH 診断時、MRI 所見出現時、神経症

状出現時に施行し、一般および biomarker の検査を行う。

III. 今後の展望

今回作成した「中枢神経 LCH の follow up 基準」を利用、改変し、まれな疾患である乳児 LCH の中枢神経病変の follow up 基準を多施設間で均一にすることが可能となる。長期 follow-up を行い、乳児 LCH の中枢神経病変の発現頻度、発現時期、経過などを明らかにすること、さらに中枢神経病変の長期予後を改善する治療の評価への活用が可能である。

IV. 文献

1. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, Nanduri V, Prosch H, Prayer D; Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 156: 873-881, 2010
2. Imashuku S, Okazaki NA, Nakayama M, Fujita N, Fukuyama T, Koike K, Minato T, Kobayashi R, Morimoto A; Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Japan LCH Study Group. Pediatr Blood Cancer.* 50: 308-311, 2008
3. Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R, Hosoi G, Fujino H, Seto S, Wakita H, Oka A, Okazaki N, Fujita N, Minato T, Koike K, Tsunematsu Y, Morimoto A; Japan LCH Study Group (JLSG). Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. *Haematologica.* 93: 615-618, 2008
4. Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, Janssen G, Gardner H, Grois N. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 153: 127-132, 2008

厚生労働科学 難治性疾患克服研究事業

平成 22-23 年「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の標準治療の確立と新規治療法の開発」班

森本 哲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所
石井榮一	愛媛大学医学部小児医学
今村俊彦	京都府立医科大学小児発達医学
塩田曜子	国立成育医療センター病院固形腫瘍科
工藤寿子	静岡こども病院血液腫瘍科
福田冬季子	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
吉川一郎	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科
五味 玲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児脳神経外科
上出利光	北海道大学遺伝子病制御研究所