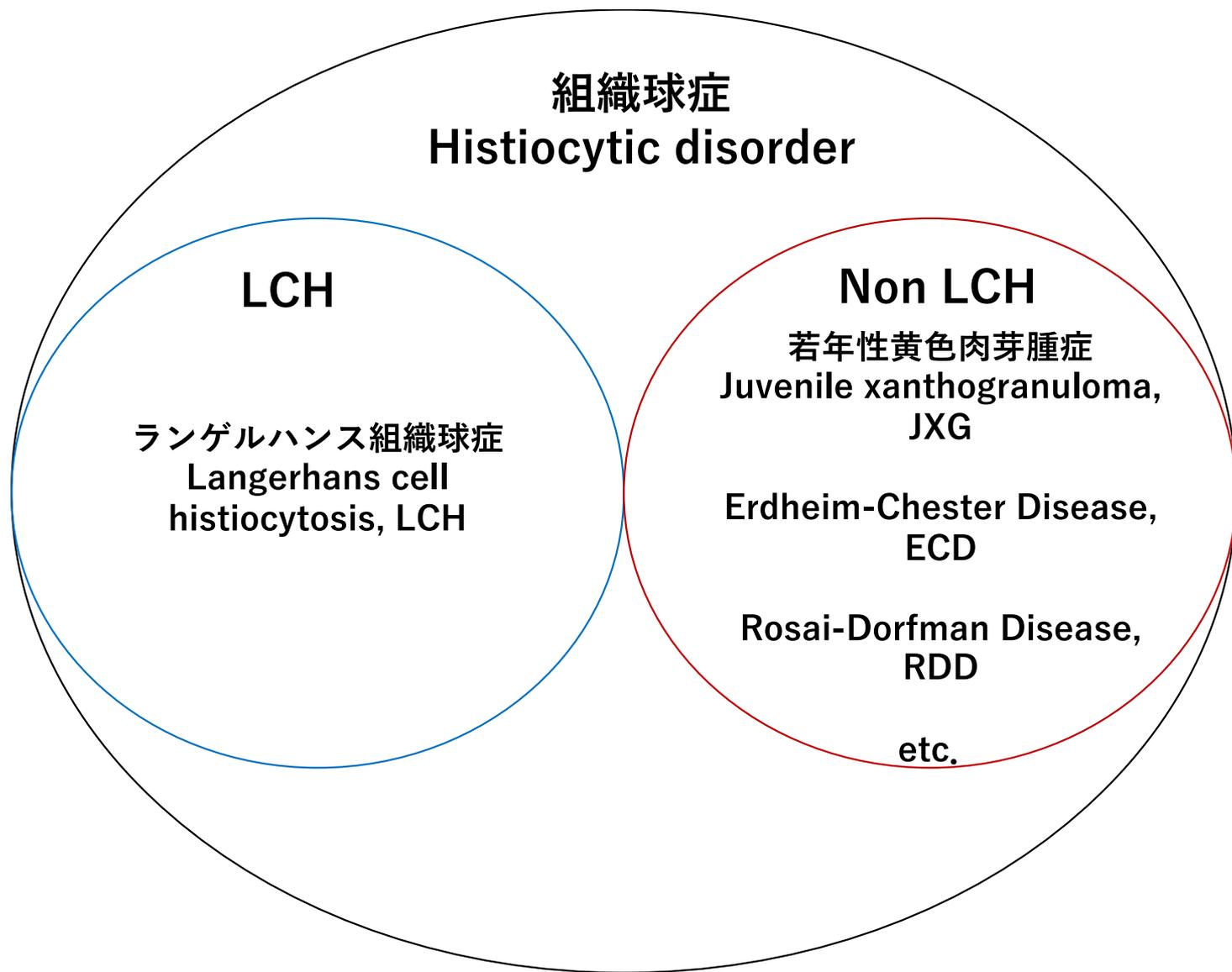


# 小児ランゲルハンス細胞組織球症における晩 期合併症発生頻度と発症リスク因子の同定

国立成育医療研究センター  
小児がんセンター  
坂本謙一



# ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)



# ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の病態



骨髄中の未熟な樹状細胞が増殖 (LCH細胞)

+

様々な炎症細胞が周囲に浸潤

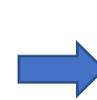


LCH病変の完成！  
(全身に病変をつくる)

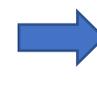
- ・皮膚
- ・骨
- ・リンパ節
- ・肝臓・脾臓
- ・骨髄
- ・肺
- ・粘膜 など

# ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の病型

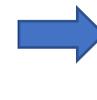
分類	病変の臓器	過去の呼び名
<b>単一臓器型</b> SS (病変がひとつの臓器だけにあるとき)		
単独病変 SS-s	皮膚のみ、 リンパ節のみ、 骨1ヶ所のみなど	好酸球性肉芽腫
多発病変 SS-m	多発の骨病変	
<b>多臓器型</b> MS (病変が複数の臓器にあるとき)		
リスク 臓器病変 なし	骨と皮膚など	Hand-Schüller -Christian 病
リスク 臓器病変 あり	皮膚やリンパ節と 肝臓、脾臓、 骨髄など	Letterer-Siwe 病



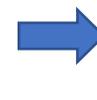
単独病変  
(SS-s)



多発骨型  
(MFB)



多臓器型リスク臓器なし  
(MS-RO(-))



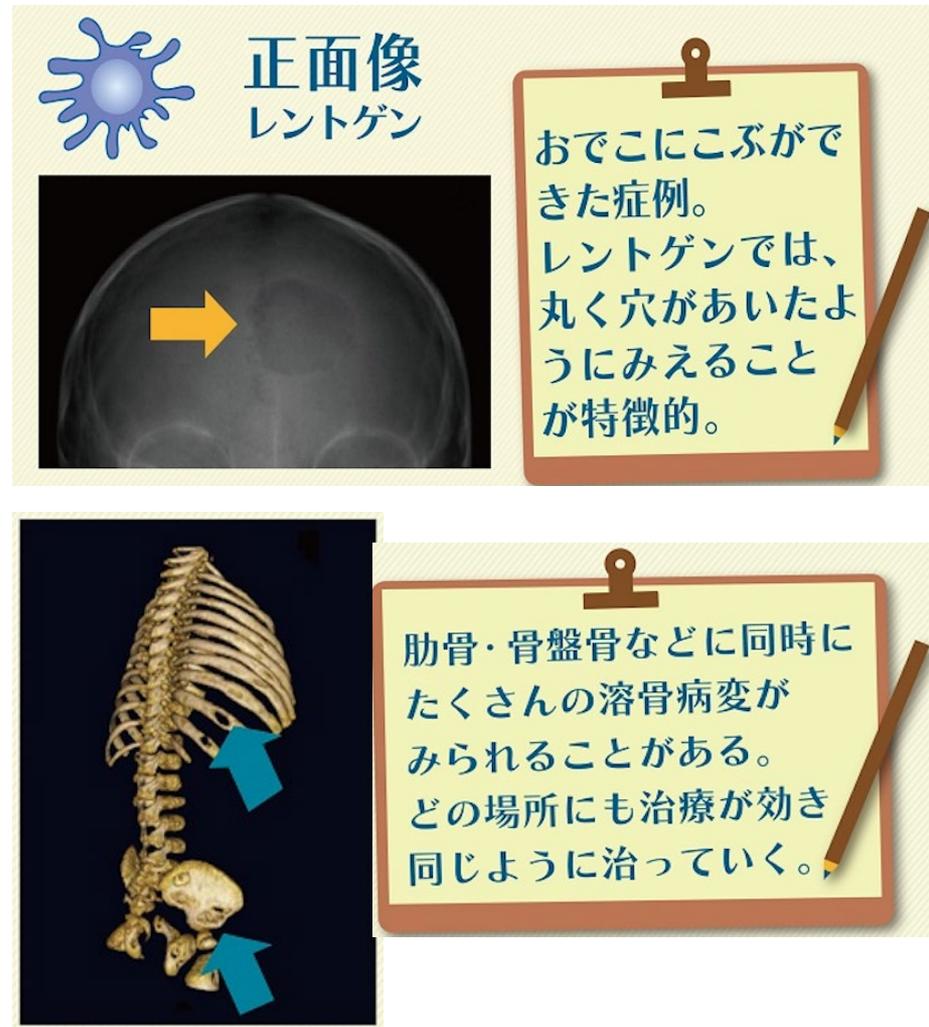
多臓器型リスク臓器あり  
(MS-RO(+))

# ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の病変

## 【皮膚病変】

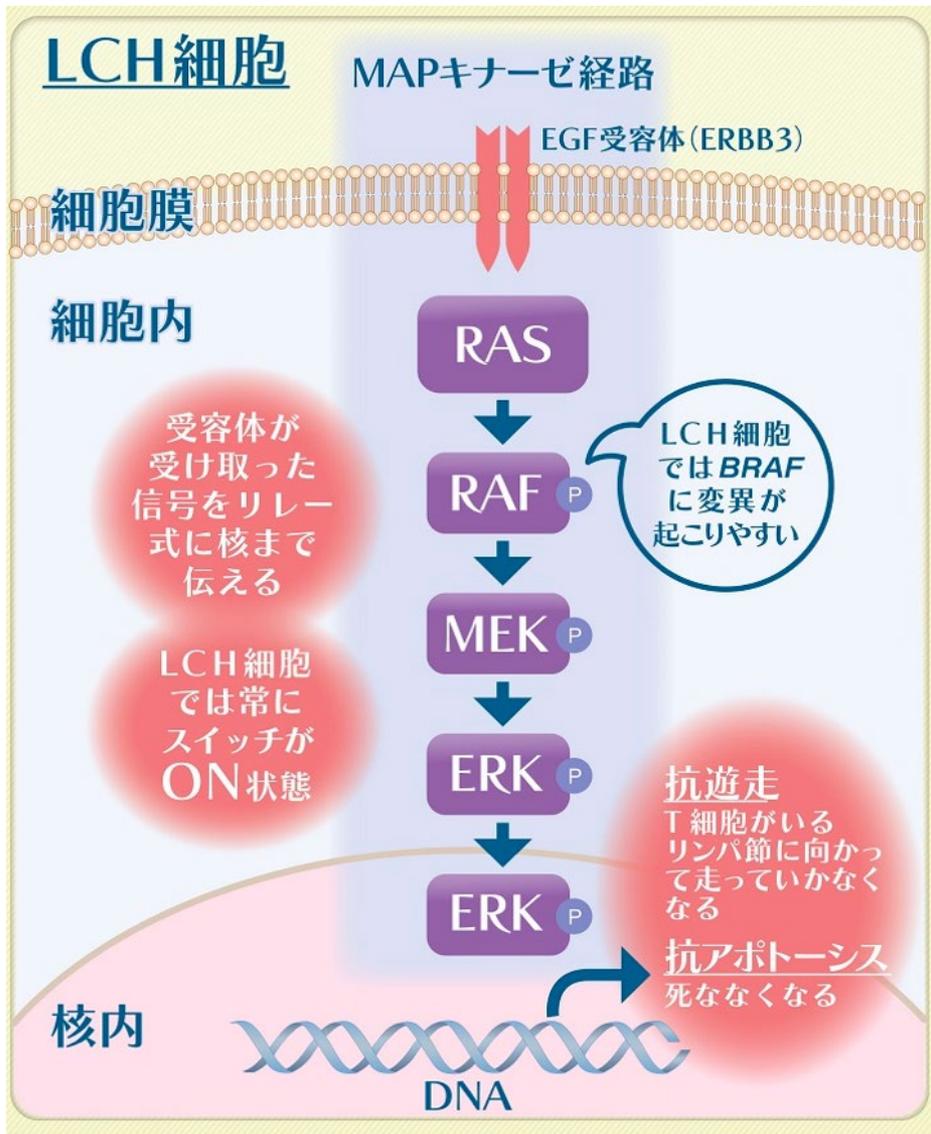


## 【骨病変】



# LCH細胞

“がん遺伝子を持つ骨髄由来の未熟な樹状細胞”



LCHって、、、

炎症？ or 腫瘍？

**BRAF V600E 遺伝子変異**  
(LCH全体の50-60%に認める)

\*MAPK経路の異常活性化

→「がん」遺伝子をもつ未熟樹状細胞  
=「LCH細胞」



“炎症を伴う腫瘍”

# 日本におけるLCH治療 ～日本ランゲルハンス組織球症研究グループ～

LCHと診断される

経過観察

初期治療(6週間)入院

抗腫瘍薬  
シタラビン、  
ピンクリスチン  
抗炎症薬  
プレドニゾン  
多発骨、多臓器の場合は必須

「特殊な場所」以外の単一の骨病変  
(詳細は本文参照)  
重症ではない皮膚病変  
成人で肺単独のLCHでは経過観察のことも

維持療法/外来通院

多臓器の場合 48週間  
多発骨型の場合 24週間  
〔初期治療とあわせて計54週間〕  
〔初期治療とあわせて計30週間〕

大量のシタラビンとクラドリピンを組み合わせた治療

リスク臓器浸潤陽性  
多臓器型の患者さんで初期治療が効かない場合に行う

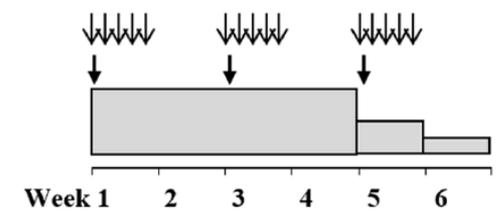


**5年生存率**  
**(多発骨型) 100%**  
**(多臓器型リスク臓器陰性) 100%**  
**(多臓器型リスク臓器陽性) 91.7%**

## 【JLSG-02プロトコル (2002-2009)】

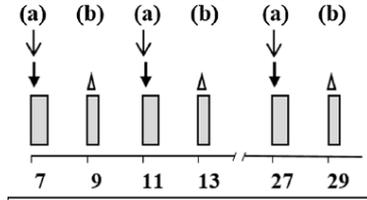
プレドニゾン+シタラビン+ピンクリスチン

Induction A for 6 weeks



↓	Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> /d, 6hr-drip	Day 1-5, 15-19, 29-33
↓	VCR 0.05 mg/kg/d, iv	Day 1, 15, 29
■	PSL 2 mg/kg/d, po	Day 1-28
	1 mg/kg/d, po	Day 29-35
	0.5 mg/kg/d, po	Day 36-42

Maintenance A for 24 weeks

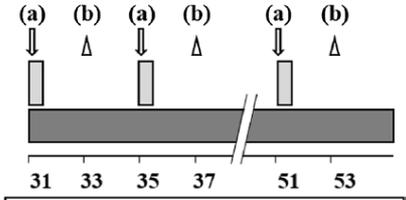


(a)	↓	Ara-C 150 mg/m <sup>2</sup> /d, 2hr-drip	Day 1
	↓	VCR 0.05 mg/kg/d, iv	Day 1
	■	PSL 2 mg/kg/d, po	Day 1-4
(b)	△	MTX 1 mg/kg, iv	Day 1
	■	PSL 2 mg/kg/d, po	Day 1-3

Alternate every 2 weeks as follows: a)-b)-a)-b)-...

GR/PR

Maintenance C for 24 weeks

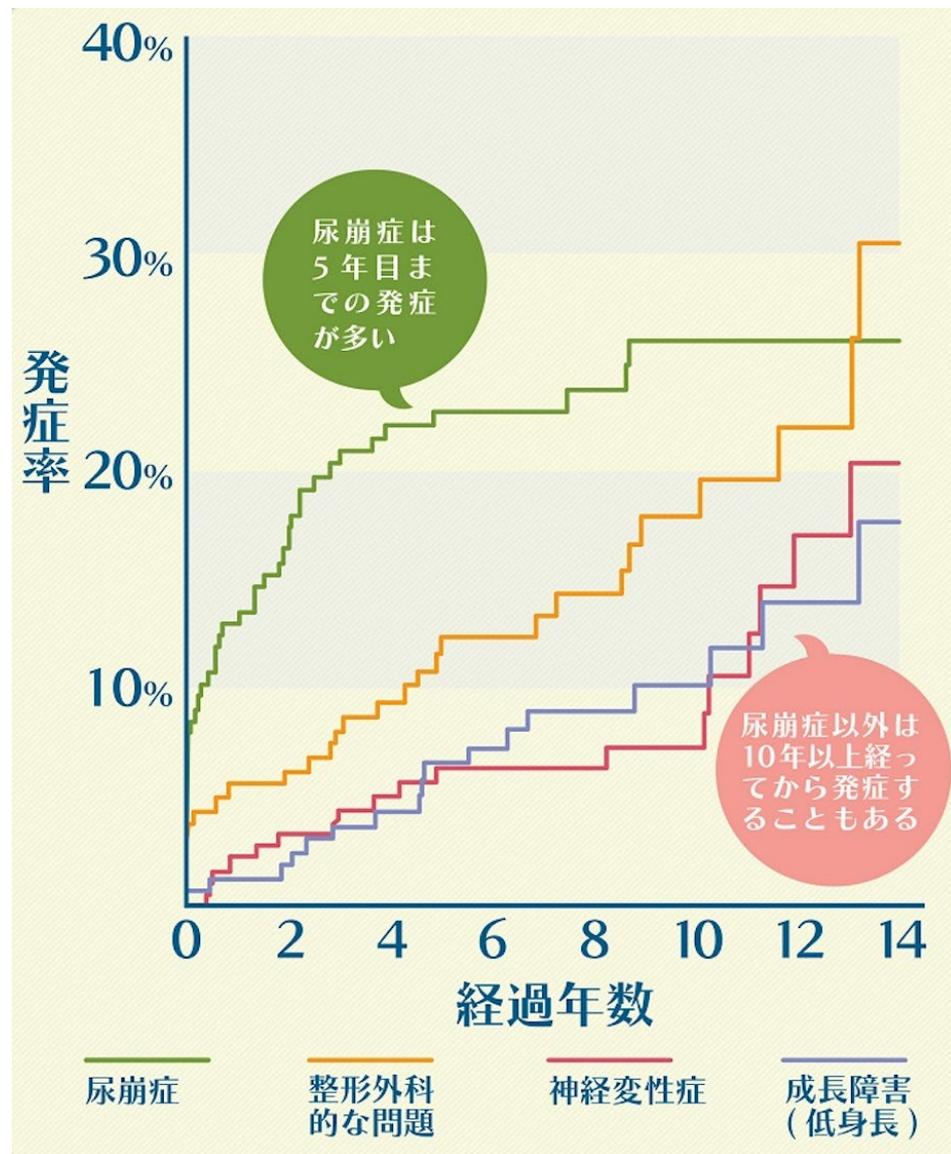


(a)	↓	VBL 6 mg/m <sup>2</sup> /d, iv	Day 1
	■	PSL 2 mg/kg/d, po	Day 1-5
(b)	△	MTX 20 mg/m <sup>2</sup> /d, po	Day 1 q2w

Alternate every 2 weeks as follows: a)-b)-a)-b)-...  
■ 6-MP 1.5 mg/kg/, po every day

# LCHにおける最大の問題点 = 不可逆性病変 (晩期合併症)

症状や所見		
皮膚	瘢痕、永久脱毛	
骨	骨折、扁平椎、側彎、 左右非対称、変形、視機能障害、 眼球突出、歯牙の欠損、難聴など	
肺	気胸、肺線維化、肺高血圧	
肝臓	硬化性胆管炎、肝不全	
中枢神経系	視床下部障害	摂食障害(過食、無食欲) 肥満、体温調節異常、 精神症状など
	下垂体の異常	尿崩症、下垂体前葉ホル モン分泌不全(成長障害、 無月経など)
	中枢神経変性症	小脳(ふらつきなど)、大脳 基底核の変化や脳萎縮など
	精神運動機能	認知障害、学習障害、 短期記憶障害、 情緒障害、抑うつなど
二次がん	白血病、固形腫瘍ほか	
治療薬関連	ステロイドによる白内障、緑内障、大腿 骨頭壊死、高血圧、糖尿病、肥満など 抗がん剤による臓器や造血への影響	

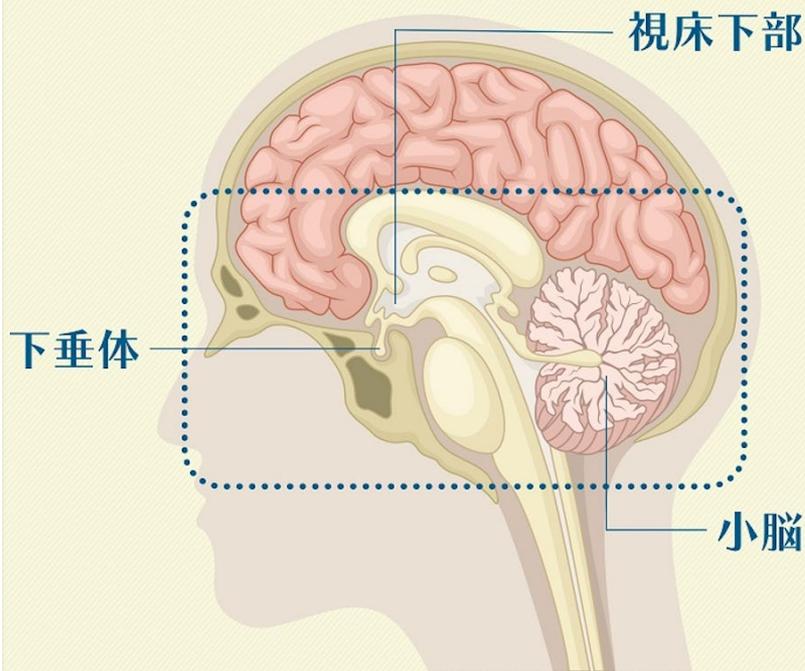


# 不可逆性病変を合併するリスク因子？

【リスク因子として報告のあるもの】

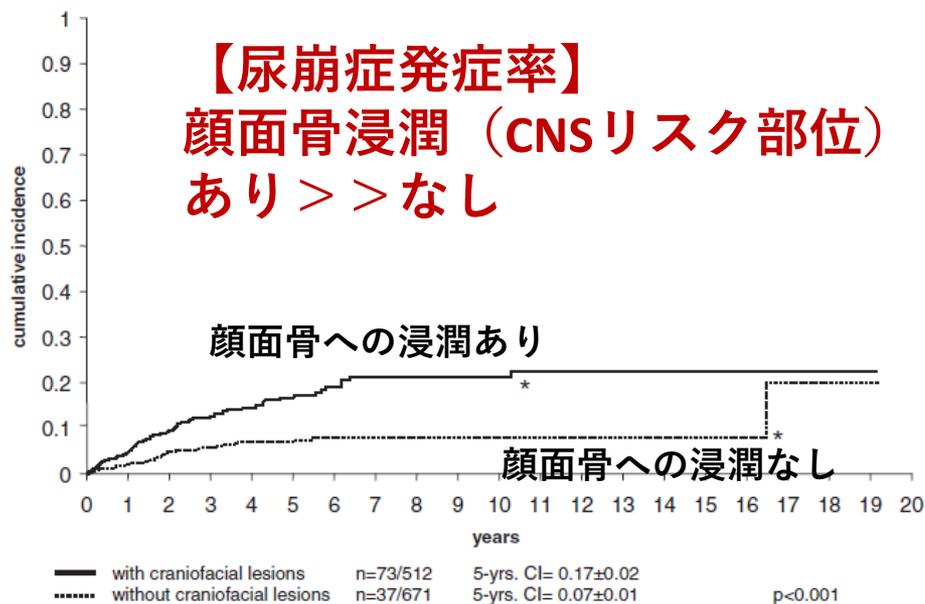
病型（多臓器型）、再発、中枢神経リスク部位、尿崩症

頭の中を横から見た図



耳のあたりや目のまわりの顔面の骨を  
“中枢神経リスク部位”という  
(眼窩、側頭骨、頭蓋底、上顎骨など)

【尿崩症発症率】  
顔面骨浸潤（CNSリスク部位）  
あり >> なし



\* Patients with chronic reactivating disease and craniofacial lesions at reactivation

Fig. 1. Risk of developing DI with and without involvement of craniofacial lesions at diagnosis.

PBC 2006:46:228-233

日本ランゲルハンス組織球症研究グループ（JLSG）  
による、多施設共同試験（JLSG-96, JLSG-02）  
に登録したLCH症例における不可逆性病変の  
頻度および発症リスク因子を同定する



# 登録症例数 (JLSG-96 & JLSG-02)

	<b>MFB</b> 多発骨型	<b>MS</b> 多臓器型	<b>Other</b> 骨単独 皮膚単独 リンパ節単独	<b>Total</b> n
<b>JLSG-96</b>	29	59	3	91
<b>JLSG-02</b>	82	147	35	264
<b>total</b>	114	206	38	358

# 患者背景(多発骨型、JLSG-96/02)

	Total	JLSG-96	JLSG-02
患者数	111	29	82
男/女	68 / 43	14/15	54 / 28
診断時年齢(歳) (範囲)	4.3 ± 3.5 (0.3 - 13.6)	3.6 ± 3.1 (0.4 - 11.0)	4.8 ± 3.6 (0.5 - 14.3)
<b>観察期間(年) (範囲)</b>	<b>11.7</b> <b>(2.8 - 23.0)</b>	<b>14.0</b> <b>(5.7-23.0)</b>	<b>10.8</b> <b>(2.8-17.4)</b>
CNSリスク部位浸潤 (%)	48 (43.2%)	13 (44.8%)	35 (42.7%)
<b>再発</b>	<b>32 (28.8%)</b>	<b>9 (31.0%)</b>	<b>23(28.0%)</b>
	0	0	0

# 患者背景(多臓器型、JLSG-96/02)

	Total	JLSG-96	JLSG-02
患者数	206	59	147
男/女	106 / 100	30/29	76 / 71
診断時年齢 (歳) (範囲)	2.1 ± 2.6 (0.0 – 15.9)	1.9 ± 2.9 (0.1 - 15.9)	2.5 ± 2.9 (0.1 - 17.1)
<b>観察期間(年) (範囲)</b>	<b>12.7</b> <b>(0.0-21.5)</b>	<b>15.4</b> <b>(0.4-21.5)</b>	<b>11.6</b> <b>(0.0-18.3)</b>
リスク臓器浸潤(肝臓脾臓, 骨髄)	105(51.0%)	33(55.9%)	72(49.0%)
CNSリスク部位 (%)	112 (54.4%)	26 (44.1%)	86 (58.5%)
<b>再発</b>	<b>69( 33.5%)</b>	<b>22(37.2%)</b>	<b>47(32.0%)</b>
死亡	10(4.9%)	3(5.1%)	7(4.8%)

# 多発骨型LCHにおける不可逆性病変(Permanent sequelae, PC)

	合計	多発骨型LCH	
		JLSG-96 (n = 29)	JLSG-02 (n = 82)
<b>中枢神経関連晩期合併症</b>			
尿崩症	4	2 (6.9%)	2 (2.4%)
成長ホルモン分泌不全症	2	1 (3.5%)	1 (1.2%)
神経変性症	4	2 (6.9%)	2 (2.4%)
放射線学的 / 臨床的	-	0 / 2	0 / 2
学習障害・知的障害	4	1 (3.5%)	3 (3.7%)
汎下垂体機能低下症	1	-	1 (1.2%)
性腺機能低下症	1	1 (3.5%)	-
思春期早発症	0	-	-
ACTH欠損症	0	-	-
甲状腺ホルモン分泌不全症	0	-	-
てんかん	1	-	1 (1.2%)
<b>非中枢神経関連晩期合併症</b>			
糖尿病	0	-	-
視力障害	0	-	-
難聴	6	2 (6.9%)	4 (4.9%)
顔面神経麻痺	1	1 (3.5%)	-
<b>整形外科的合併症 (側弯、扁平椎など)</b>	<b>13</b>	<b>1 (3.5%)</b>	<b>12 (14.6%)</b>
歯牙欠損	1	-	1 (1.2%)
肺障害	0	-	-
肝線維症	0	-	-
皮膚硬化、瘢痕	1	1 (3.5%)	-
肥満	1	1 (3.5%)	-
二次がん	2	1 (3.5%)	1 (1.2%)

# 多臓器型LCHにおける不可逆性病変(Permanent sequelae, PC)

		多臓器型LCH		
		合計	JLSG-96 (n = 59)	JLSG-02 (n = 147)
<b>中枢神経関連晩期合併症</b>				
	<b>尿崩症</b>	<b>46</b>	<b>11 (18.6%)</b>	<b>35 (23.8%)</b>
	成長ホルモン分泌不全症	16	3 (5.1%)	13 (8.8%)
	<b>神経変性症</b>	<b>17</b>	<b>6(10.2%)</b>	<b>11 (7.5%)</b>
	<b>放射線学的 / 臨床的</b>	<b>-</b>	<b>2 / 4</b>	<b>4 / 7</b>
	学習障害・知的障害	13	3 (5.0%)	10 (6.8%)
	汎下垂体機能低下症	2	-	2 (1.4%)
	性腺機能低下症	7	1(1.7%)	6(4.1%)
	思春期早発症	1	1(1.7%)	-
	ACTH欠損症	5	1(1.7%)	4 (2.7%)
	甲状腺ホルモン分泌不全症	8	-	8(5.4%)
	てんかん	2	-	2(1.4%)
<b>非中枢神経関連晩期合併症</b>				
	糖尿病	5	1(1.7%)	4 (2.7%)
	視力障害	6	4 (6.8%)	2(1.4%)
	難聴	3	2 (3.4%)	1 (0.7%)
	顔面神経麻痺	0	-	-
	整形外科的合併症（側弯、扁平椎など）	12	2 (3.4%)	10 (6.8%)
	歯牙欠損	3	-	3 (2.0%)
	肺障害	4	2 (3.4%)	2 (1.4%)
	肝線維症	1	-	1(0.7%)
	皮膚硬化、瘢痕	3	1(1.7%)	2(1.4%)
	肥満	0	-	-
	二次がん	3	1(1.7%)	2 (1.4%)

## 多発骨型LCHにおける不可逆性病変(Permanent sequelae, PC)

	Total	JLSG-96 (n = 29)	JLSG-02 (n = 82)
1つ以上の合併症を持つ患者さん	31 / 111	9 / 29 (31.0%)	22 / 82 (26.8%)
中枢神経関連合併症を持つ患者さん	10 / 111	4 / 29 (13.8%)	6 / 82 (7.3%)
非中枢神経関連合併症を持つ患者さん	21 / 111	5 / 29 (17.2%)	16 / 82 (19.5%)

## 多臓器型LCHにおける不可逆性病変(Permanent sequelae, PC)

	Total	JLSG-96 (n = 59)	JLSG-02 (n = 147)
1つ以上の合併症を持つ患者さん	78 / 206	21 / 59 (35.6%)	58 / 147 (39.5%)
中枢神経関連合併症を持つ患者さん	58 / 206	16 / 59 (27.1%)	42 / 147 (28.6%)
非中枢神経関連合併症を持つ患者さん	20 / 206	5 / 29 (8.5%)	16 / 147 (10.9%)

非中枢神経関連合併症: 多発骨型 >> 多臓器型  
中枢神経合併症: 多発骨型 << 多臓器型

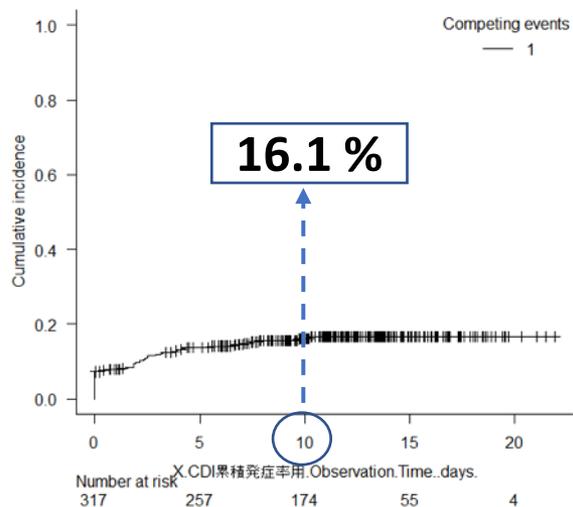
# 中枢神経関連不可逆性病変の累積発症率

CDI : 中枢性尿崩症

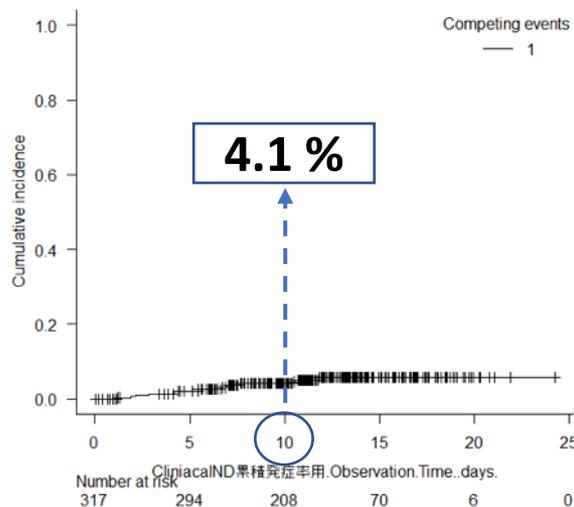
ND : 神経変性症

APHD : 下垂体前葉機能低下症

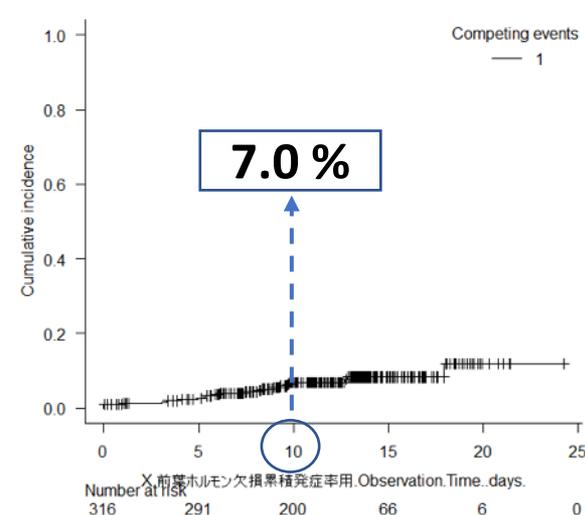
[CDI]



[Clinical ND]



[APHD]

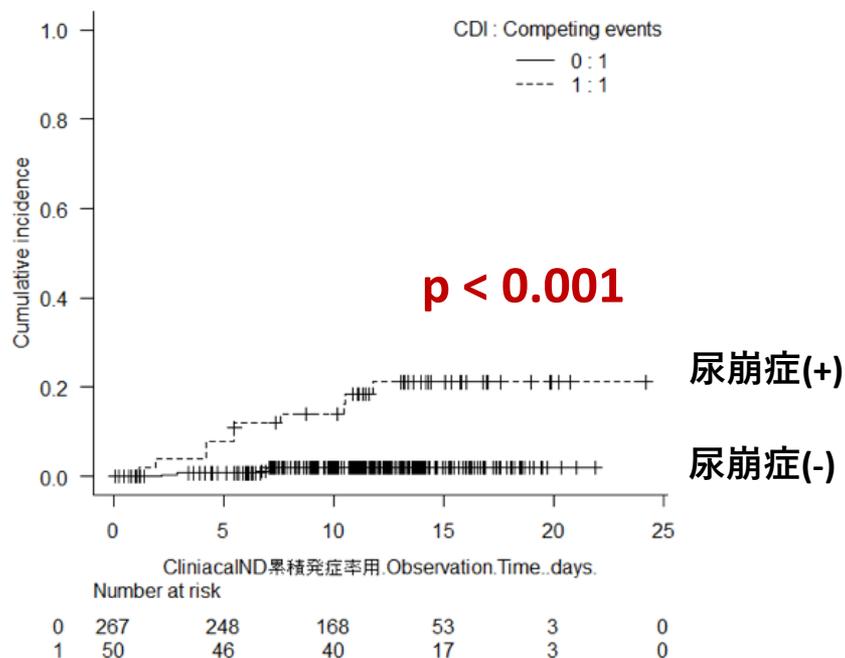


CDI	Cumulative incidence	95% C.I
3-year	11.8	8.7 - 15.9
5- year	<b>13.8</b>	<b>11.4 - 18.1</b>
10-year	<b>16.1</b>	<b>12.4 - 20.8</b>

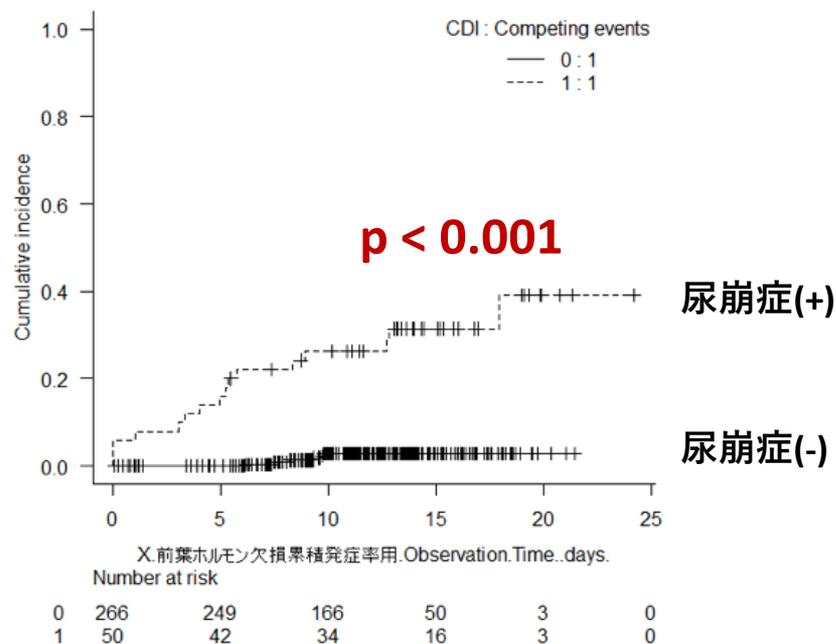
ND	Cumulative incidence	95% C.I
3-year	1.3	0.5 - 3.4
5- year	<b>2.0</b>	<b>0.9 - 4.3</b>
10- year	<b>4.1</b>	<b>2.3 - 7.1</b>

APHD	Cumulative incidence	95% C.I
3-year	1.3	0.5 - 3.4
5- year	<b>2.6</b>	<b>1.3 - 15.1</b>
10- year	<b>7.0</b>	<b>4.5 - 10.8</b>

## [神経変性症：ND]



## [下垂体前葉機能低下症：APHD]

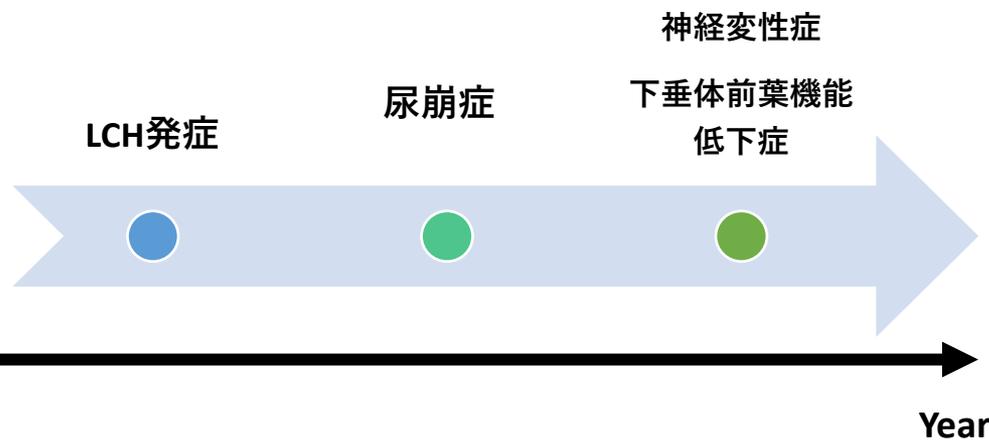


神経変性症	n	累積発症率	95% C.I
10- year CDI (-)	267	<b>2.1</b>	0.9 - 4.9
10- year CDI (+)	50	<b>14.1</b>	7.0 - 27.3

下垂体前葉機能低下症	n	累積発症率	95% C.I
10- year CDI (-)	266	<b>3.0</b>	1.3 - 6.5
10- year CDI (+)	50	<b>26.3</b>	16.2 - 41.0

# 尿崩症 (CDI) ,下垂体前葉機能低下症 (APHD) , 神経変性症 (ND) の発症順序 ~ 尿崩症がまず発症 ~

	N	中枢神経関連合併症 First → Second → Third	N	
CDI	29	-	-	
APHD	4	-	-	
ND	5	-	-	
CDI + ND	5	<b>CDI</b> → ND	5	
CDI + APHD	11	<b>CDI</b> → APHD	11*	*One patient developed CDI and APHD at same time
APHD + ND	1	APHD → ND	1	
CDI + APHD + ND	5	<b>CDI</b> → APHD → ND	1**	**Developed CDI, APHD at same time
		<b>CDI</b> → ND → APHD	4***	***One patient developed CDI and ND at same time



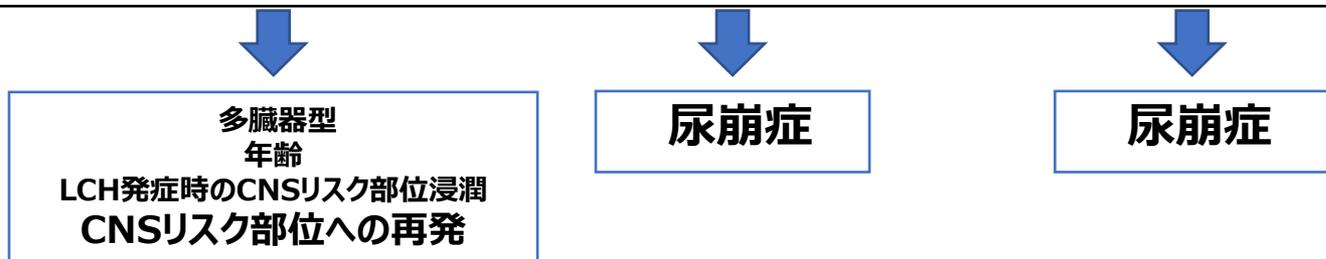
CDIにAPHDあるいはND合併：21例



CDIが最初に発症：18例 (86%)

# CNS関連不可逆性病変発症のリスク因子（多変量解析）

因子	尿崩症		下垂体前葉機能低下症		神経変性症	
	Hazards ratio	p.value	Hazards ratio	p.value	Hazards ratio	p.value
<b>病型</b> <b>(多臓器型 vs 多発骨型)</b>	<b>11.60</b> <b>(3.45-39.01)</b>	<b>0.000075</b>	2.20 (0.41-11.95)	0.36	0.61 (0.13-2.75)	0.52
Protocol (JLSG-02 vs -96)	0.98 (0.52-1.88)	0.96	1.39 (0.51-3.78)	0.52	0.64 (0.21-1.88)	0.41
リスク臓器浸潤 (Yes vs No)	0.72 (0.36-1.44)	0.35	1.54 (0.46-5.13)	0.48	0.82 (0.19-3.54)	0.79
<b>年齢</b> <b>(≥ 2 vs 0-2)</b>	<b>1.17</b> <b>(1.08-1.26)</b>	<b>0.0002</b>	1.17 (1.00-1.36)	0.046	1.00 (0.79-1.26)	1
<b>CNSリスク部位浸潤</b>	<b>1.91</b> <b>(1.03-3.51)</b>	<b>0.039</b>	0.73 (0.31-1.76)	0.49	2.48 (0.41-15.11)	0.32
治療反応性 (NR/PD vs GR/PR)	1.64 (0.74-3.63)	0.22	1.63 (0.57-4.72)	0.36	1.71 (0.43-6.83)	0.45
<b>尿崩症</b> <b>(Yes vs No)</b>	-	-	<b>6.88</b> <b>(2.24-21.13)</b>	<b>0.00076</b>	<b>9.27</b> <b>(2.45-35.09)</b>	<b>0.001</b>
下垂体前葉機能低下症 (Yes vs No)	-	-	-	-	3.19 (0.95-10.6)	0.06
再発 (Yes vs No)	2.07 (0.93-4.59)	0.075	1.37 (0.38-4.90)	0.63	1.06 (0.21-5.31)	0.95
CNSリスク部位への再発 (Yes vs No)	<b>2.53</b> <b>(1.07-5.99)</b>	<b>0.035</b>	2.54 (0.67-9.58)	0.17	2.48 (0.41-15.11)	0.32

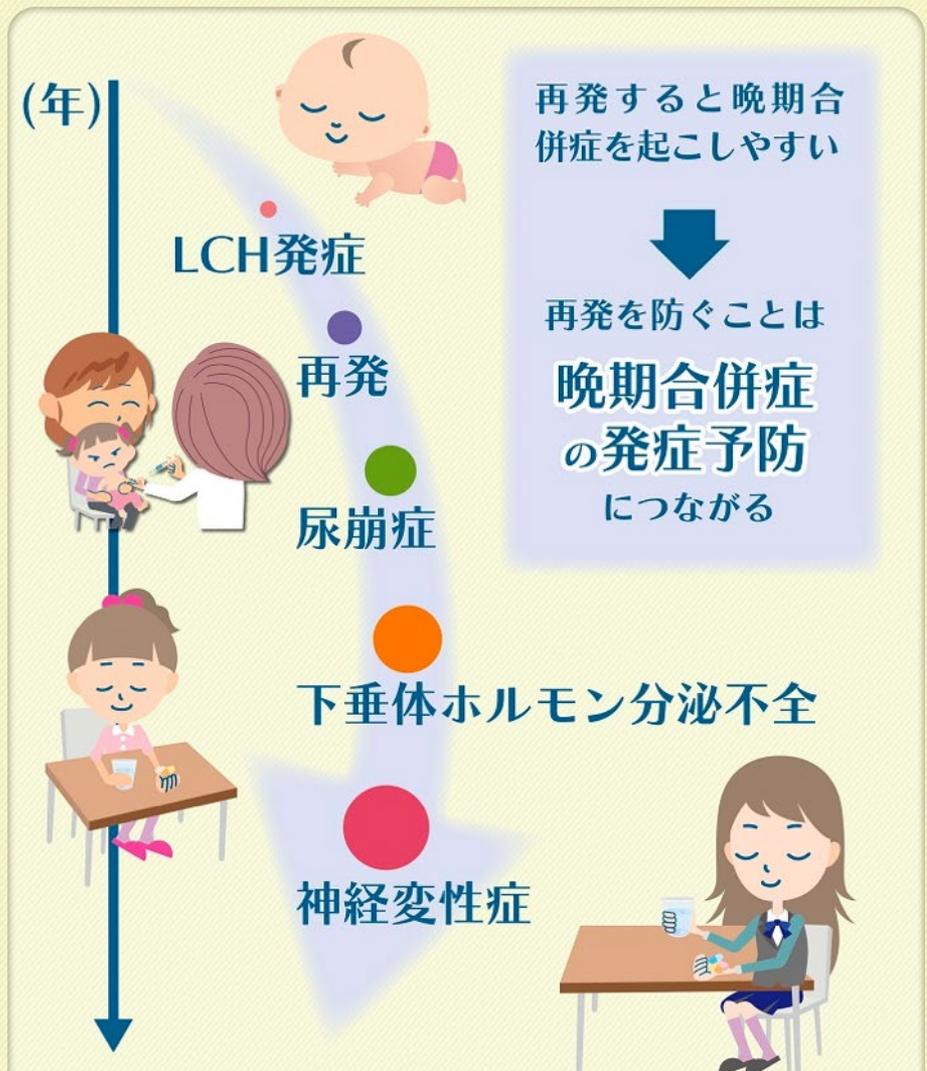


## まとめ

- 多発骨型では、非中枢神経関連の不可逆性病変（整形外科的問題や難聴など）が多く認められたが、尿崩症などの中枢神経関連の不可逆性病変を合併する患者さんも認められた。
- 多臓器型では、中枢神経関連の不可逆性病変（尿崩症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症が多く認められた。
- 尿崩症の発症リスク因子としては、病型、年齢、再発（特にCNSリスク部位への再発）が抽出された。
- 下垂体前葉機能低下症と神経変性症の発症リスク因子は、先行する尿崩症合併がリスク因子として抽出された。

# LCH発症、再発、CNS関連不可逆性病変の関係

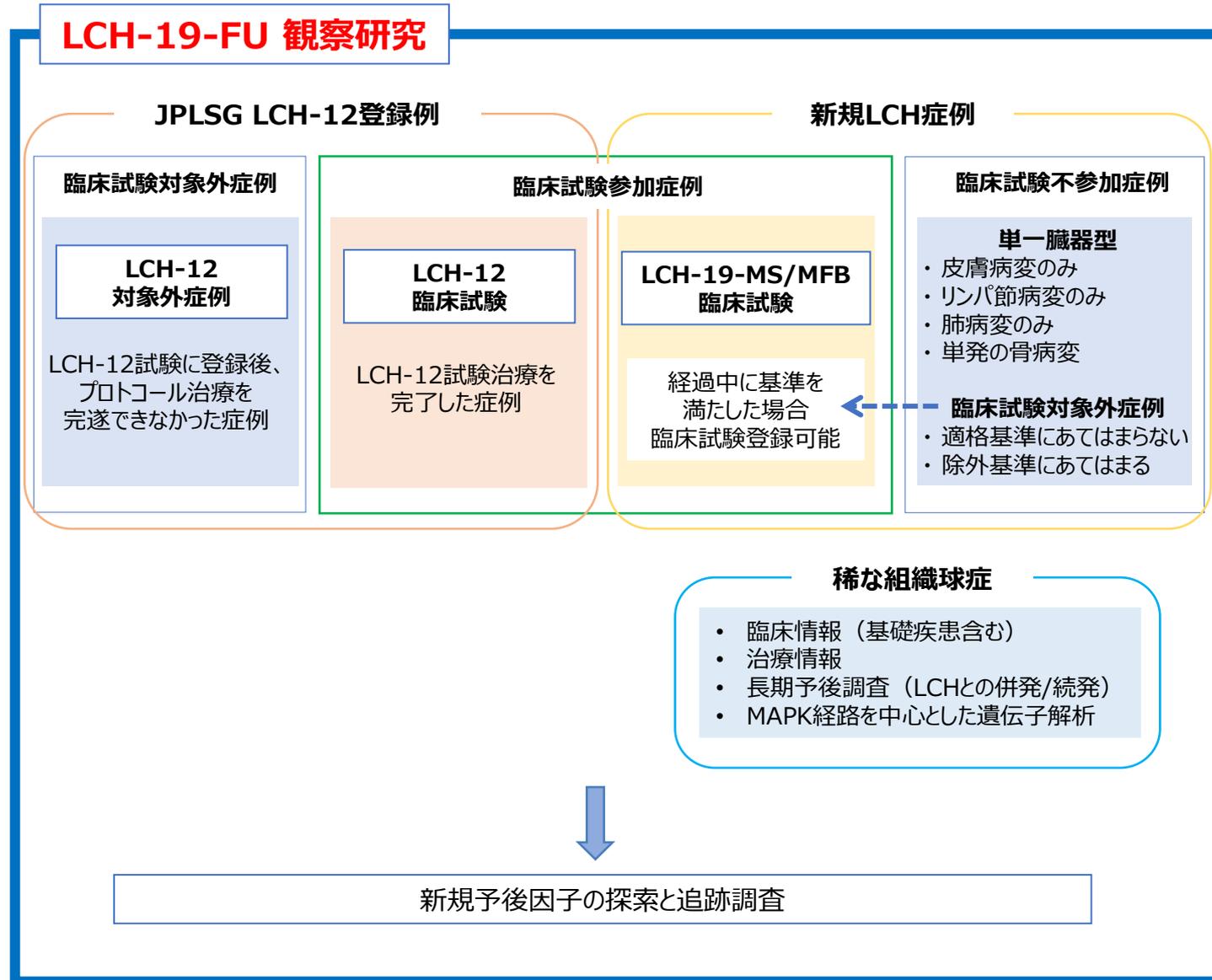
## LCHにおける再発と晩期合併症との関係



## LCHにおける長期フォローアップスケジュール



# LCH-19-FU 観察研究



# 共同研究者



日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ

今宿 晋作  
今村 俊彦  
東條 有伸



Japan Children's Cancer Group  
日本小児がん研究グループ  
HLH/LCH委員会

坂本 謙一  
森本 哲  
塩田 曜子  
中沢 洋三  
小野 林太郎  
金兼 弘和  
工藤 寿子  
工藤 耕  
田村 彰広  
土居 岳彦  
藤野 寿典  
柳沢 龍

 いしまち 家庭の医療情報

<https://www.ishamachi.com/>