

事務局報告 2

BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の組織球症に対する *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用療法の治療効果予測因子を解析する前方視的観察研究

佐藤亜紀 1)、南谷泰仁 1)、横山和明 1)、長村文孝 2)、野島正寛 2)、小野林太郎 3)、坂本謙一 4)、工藤 耕 5)、塙田曜子 6)、森本 哲 7)、東條有伸 8)

1 東京大学医学研究所附属病院 血液腫瘍内科、2 同 トランスレーショナルリサーチ・治験センター、3 聖路加国際病院 小児科、4 滋賀医科大学 小児科、5 弘前大学 小児科、

6 国立成育医療研究センター 小児がんセンター、7 自治医科大学 小児科、8 東京医科歯科大学 統合イノベーション機構

2010 年に *BRAF* V600E 遺伝子変異がランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に、それ以降、その他の組織球症にも認められることが報告された。さらに、組織球症 (LCH とエルドハイム・チェスター病:ECD) を含む多数の癌腫に対する *BRAF* 阻害薬のバスケット試験が行われ、組織球症において高い有効性と安全性が証明され、米国では 2017 年に *BRAF*^{V600} 遺伝子変異を有する ECD に対して *BRAF* 阻害薬の使用が承認された。NCCN ガイドライン (Histiocytic neoplasms) にも *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を有する LCH、ECD、ロサイ・ドルフマン病に対して *BRAF* 阻害薬治療が推奨されている。海外では組織球症に対する *BRAF* 阻害薬の有効性が明らかになっているが本邦では長らくドラッグラグの状態であった。今回、小児 LCH を含む固形腫瘍に対する *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用療法の第 2 相試験で有効性と安全性が証明され、2023 年 11 月に本邦で『標準的治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く)』の追記として『組織球症患者は本剤の投与対象となり得る』と併用療法が組織球症に対しても適応拡大となった。海外では *BRAF* 阻害薬単剤治療が主流であり、希少疾患のため併用療法との比較試験もなく、併用療法のデータは 20 症例程度とまとまったデータもない。本邦での併用療法の効果に関するデータ取得は非常に重要と考えられる。また、組織球症における阻害薬治療は、どのような症例に使用すべきか、適切な投与期間、阻害薬を中止できるか、など不明な点が多い。これらのことから、我々は MRD 解析や病変組織の遺伝子パネル検査による治療効果予測因子解析を含めた組織球症に対する *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用療法の前向き観察研究を計画したため概要を報告する。

事務局報告 3

BRAF^{V600} 変異陽性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの臨床試験（患者申出療養）と組織球症を対象とした付随研究

寺下友佳代

北海道大学病院 小児科

がん遺伝子パネル検査の普及によって小児患者においても種々の固形腫瘍に *BRAF^{V600}* 変異が検出されるようになった。2023 年 4 月より北海道大学病院において生後 12 か月以上 15 歳以下の小児患者を対象とした患者申出療養「*BRAF^{V600}* 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第 II 相試験」を実施している。同年 11 月に 2 剤の保険適用対象が拡大され、*BRAF^{V600}* 変異陽性の組織球症（26 kg 以上かつ錠剤・カプセル剤が内服可能な患者）も含まれた。そのことを受けて、26 kg 未満の小児組織球の症例も同試験の対象に追加されることになった。組織球症の代表的疾患である LCH (Langerhans cell Histiocytosis) に対する BRAF・MEK 阻害剤投与の報告は海外から複数存在し、いずれも速やかな奏功が認められているものの、薬剤投与中止にともなう疾患の再燃率が高いことが課題である。組織球症は一般的な固形腫瘍とは異なる腫瘍特性を有し、また異なる治療経過を辿ることが推測されるため、今回、本試験に登録症例のうち組織球の症例を対象とした付随研究を立案した。本付随研究では組織球症特有の診察や検査項目で病変を評価する。更に再発・難治の症例の多くでは末梢血中に *BRAF^{V600}* 変異が検出されることが先行研究で分かっているため、末梢血中 *BRAF^{V600}* 変異のモニタリングを行い、その推移および臨床転帰との関連を検証する。また、日本人小児の組織球症におけるダブラフェニブ・トラメチニブの薬物動態(PK)解析および血中濃度と有効性・安全性との関連性の評価も計画している。

一般演題 1

ダウン症候群患者に発生した頭蓋骨 LCH に対する治療方針

川上領太 1)、板倉陽介 1)、横道萌 1)、内村真介 1)、牧野理沙 1)、比良洸太 1,2)、
小松和幸 1)、清水大輔 1)、坂口公祥 1)

1 浜松医科大学 小児科、2 浜松医療センター 小児科

【症例】 ダウン症候群の 13 歳女児で、X 年 2 月より前額部の腫脹を自覚した。近医で抗菌薬を投与されたが改善しなかったため 3 月に前医を受診した。超音波検査で骨破壊を指摘され、CT 及び MRI で LCH を疑われたため 4 月に当科を紹介された。理学所見上は前額部腫瘍の他に特記すべき所見は認めず、同部位の生検により LCH と診断した。頭部 MRI で右眼窩骨を含む前頭部の頭蓋骨に長径 26 mm の腫瘍を認めた。全身 CT、骨シンチグラフィー、骨髄穿刺ではその他の病変を認めず、単一骨型と判断した。CNS 合併症のリスクが高いと考えたため化学療法での治療を提示したが、経過中に腫瘍が縮小傾向となったこと、全身検索中の鎮静時にアナフィラキシーショックを来たしたこと、母の化学療法に対する忌避が強かったことなどから同意が得られず、経過観察となった。X 年 9 月の頭部 MRI では腫瘍は残存していたものの更に縮小しており、明らかな合併症も認めなかった。**【考察】** ダウン症候群患者に合併した LCH は、検索しうる限りで報告がなされていない。従って本症例では健常児に発症した症例に準じて治療を検討することとし、骨単独病変ではあるが CNS リスク部位の病変であったことから化学療法の適応と判断した。実際には患者家族の同意が得られず無治療経過観察となつたが、本症例は治療選択に大きな影響を及ぼす身体的な合併症はなく、ビンクリスチン+シタラビン+プレドニゾロンで、入院が困難な場合はビンプラスチン+プレドニゾロンで治療を開始する予定であった。**【結論】** ダウン症候群に合併した LCH に対して治療を行う場合のレジメン選択においては、レジメン自体の有効性や安全性に加え、ダウン症候群の合併症や化学療法時の有害事象が重篤化しやすことなども考慮する必要があり、健常児に比してより慎重な検討が必要となる。

一般演題 2

Trametinib が有効であった治療抵抗性節外性 Rosai-Dorfman 病の 1 男児例

種山雄一 1)、落合秀匡 1)、安藤久美子 1)、広瀬健陽 1)、山下莉奈 1)、角田治美 1)、成毛有紀 2)、森本 哲 3)

1 千葉県こども病院 血液・腫瘍科、2 同 病理科、3 昭和伊南総合病院 小児科

【はじめに】 Rosai-Dorfman 病 (RDD) は非常に稀な組織球症であり、無治療自然寛解から化学療法抵抗/治療困難症例までその予後は多彩で、標準的な治療は確立していない。今回ステロイド依存性で再燃を繰り返す難治節外性 RDD に対し、がんパネル検査にて MAP2K1 遺伝子変異を認め、trametinib が有効であった 1 男児例を経験したため報告する。【症例】 診断時 2 歳の男児。いびきと鼻閉、不明熱にて当院紹介。画像検査にて頸部・頸下リンパ節腫大と鼻・副鼻腔内、頭蓋内、両腎、上部気管周囲に節外多発腫瘍性病変を認め、鼻腔病変の生検から RDD と確定診断した。全身状態不良にてプレドニゾロン (PSL) 1mg/kg/日による治療を開始し病変の縮小、全身状態の改善を認めた。しかし PSL の減量とともに再燃し 0.5mg/kg/日以下に減量できなかった。次にランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の JLSG02 レジメンに準じ化学療法を行なった。まず Special C 療法 (ビンブラスチン (VBL)、PSL、メトトレキサート (MTX)、6 メルカプトプリン (6-MP)) を施行も治療中増悪にて中止した。代わりに induction A プロトコール (シタラビン (AraC)、ビンクリスチン (VCR)、PSL) を施行し部分奏功し、続けて Maintenance A プロトコール (AraC、VCR、PSL、MTX) を施行しつつ PSL 減量したところ一部病変を残し縮小した。しかし以後少量 PSL のみで治療したところ約 4 か月後に左頸部痛と炎症反応上昇を生じ、画像検査にて左頭蓋底に残存した腫瘍が再増大、三叉神経 II、III 枝に沿って進展が確認された。PSL の再増量および Maintenance A プロトコール再施行で症状は消失したが、並行し FoundationOne® CDx がんパネル検査を施行した結果、MAP2K1 変異 (MAP2K1 K59del) を認め、MEK 阻害剤である trametinib を院内倫理審査認可のもと開始した。開始後経過は良好で PSL を漸減したが症状の再燃はなく、画像検査上病変の縮小を認めた。現在治療開始 17 か月になるが軽度の CPK 上昇以外明らかな有害事象はなく PSL を終了することができた。【考察】 RDD に対する trametinib の使用報告はなく長期使用に注意は必要であるが、本治療は有効であると考えられた。

一般演題 3

日本的小児 Rosai-Dorfman-Detombes 病には高頻度にキナーゼ遺伝子変異を認める

森本 哲 1)、中澤温子 2)、植田高弘 3)、小川千登世 4)、坂田尚己 5)、杉本圭相 5)、温 城太郎 6)、高橋義行 7)、大月直樹 8)、種山雄一 9)、百名伸之 10)、石原 卓 11)、松峯昭彦 12)、浅野 健 13)

1 昭和伊南総合病院 小児科、2 埼玉県立小児医療センター 臨床研究部、3 日本医科大学 小児科、4 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科、5 近畿大学 小児科、6 新潟大学 脳研究所 脳神経外科学分野、7 名古屋大学 小児科、8 近畿大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科、9 千葉県こども病院 血液腫瘍科、10 琉球大学 小児科、11 奈良県立医科大学 小児科、12 福井大学 整形外科、13 日本医科大学千葉北総病院 小児科

【背景】Rosai-Dorfman-Detombes 病 (RDD) は、細胞内細胞陷入現象を伴う S100 蛋白陽性・CD1a 陰性の組織球の集簇を特徴とする、まれな組織球症である。最近、RDD 患者の 1/3~1/2 に mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路の遺伝子に発がん性変異を認めると報告されている。【方法】日本における小児の RDD に関する全国的な後方視的調査を実施した。病理診断は中央で再評価した。腫瘍パラフィン切片から十分な量の DNA が得られた症例において、ターゲットシーケンス解析を実施した。【結果】9 例の RDD 患者 (診断時年齢の中央値 8 歳 3 か月 [範囲 : 9 か月~15 歳 5 か月]、男性 5 名・女性 4 名) を見出した。2 例はリンパ節病変のみ、3 例は節外病変のみ、4 例は両病変がみられた。全例が PD-L1 を発現していた。2 例は無治療で自然解決した。3 例はプレドニゾロンで、1 例はプレドニゾロン/クラドリビンで、2 例は多剤併用化学療法で、1 例は手術と放射線で治療されていた。2 例が糸球体腎炎を合併していた。ターゲットシーケンス解析が行われた 6 例全てで、キナーゼ遺伝子の体細胞変異が同定された (*MAP2K1* が 3 例、*KRAS* が 1 例、*BRAF* が 1 例、*TSC1* が 1 例)。多剤併用化学療法に抵抗性で *MAP2K1* 変異のある 2 例がトラメチニブに反応したが、寛解には至らなかった。追跡期間の中央値 4 年 9 か月で、7 例が生存 (6 例は完全寛解、1 例は部分寛解)、2 例が原病死であった。【結論】小児の RDD のほとんどはキナーゼ遺伝子変異を認める。難治性の患者には変異解析が推奨される。

一般演題 4

BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用治療を行った *BRAF^{V600E}* 遺伝子変異陽性不確定樹状細胞腫瘍症例

佐藤亜紀 1)、遊佐 希 2)、高森弘之 3)、清水英悟 4)、神保光児 1)、横山和明 1)、
大田泰徳 5)、井元清哉 4,6)、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 同 附属病院/検査科、3 同 先端医療研究センター/造血病態制御学分野、4 同 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、5 同 附属病院/病理診断科、6 同 ヒトゲノム解析センター/シークエンスデータ情報処理分野

【はじめに】不確定樹状細胞腫瘍 (Indeterminate dendritic cell tumor: IDCT) は組織球系造血器腫瘍の一種で非常に稀な疾患である。他の造血器腫瘍、特に慢性骨髓単球性白血病 (Chronic myelomonocytic leukemia: CMML) を合併し、多臓器型の場合は非常に予後が悪いことが報告されている。免疫組織化学染色では CD1a 陽性でランゲリン陰性である。今回、IDCT と CMML を合併した症例を経験したので報告する。【症例】68 歳女性、X 年より腰部と腋下に小豆大の腫瘍がみられ、皮膚生検の結果、LCH が疑われ前医皮膚科紹介され経過観察となった。X 年+4 か月、皮膚再生検されたところ IDCT が疑われ、X 年+5 か月に当科紹介、多発皮膚腫瘍、多発筋肉内腫瘍、骨髓浸潤を認め多臓器型 IDCT と診断、CHOP 療法を開始した。持続する末梢血単球増加を認め CMML の合併が疑われ、全エクソーム解析の結果、IDCT (皮膚腫瘍) には *BRAF p.V600E*、*IDH2 p.R140Q*、*RUNX1 p.S167R* が CMML (骨髓中 CD14+CD1a-細胞、CD34+CD1a-細胞) には *IDH2 p.R140Q*、*RUNX1 p.S167R* が認められ、共通起源の可能性が示唆された。CHOP 療法 5 コース終了時、PET/CT で完全寛解となった。CMML も合併していることから、CHOP 療法 6 コース終了後に同種造血幹細胞移植の予定であったが、COVID-19 持続感染となり移植が延期となった。X 年+11 か月 CMML の白血病化と IDCT の再燃を認め、アザシチジン+ベネトクラクス治療を開始、X+12 か月 CMML は正常な血液細胞の回復が不完全な寛解、IDCT は緩徐に進行した。X+13 か月 BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬併用療法開始し、治療開始後 7 日目で皮膚腫瘍の平坦化を認めた。今後、同種造血幹細胞移植を行う予定である。

一般演題 5

維持療法中に神経変性病変を呈したランゲルハンス細胞組織球症の幼児例

西山洋平 1)、宮本智史 1)、星野顕宏 2)、神谷尚宏 3)、磯田健志 1)、高木正稔 4)、
金兼弘和 2)、森尾友宏 1)

1 東京医科歯科大学 発生発達病態学分野、2 同 小児地域成育医療学講座、
3 同 臨床試験管理センター、4 同 茨城県小児・周産期地域医療学講座

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) は時に神経変性病変を合併し、主に小脳や大脑基底核、脳幹に生じる。頻度は 1-24%で、LCH の治療後、遠隔期に生じることが多く、運動失調や精神症状など多岐にわたる神経所見の異常を伴う。画像所見のみで 10 年以上無症状のこともあるが進行性に症状が出現することが多い。中枢神経リスク病変や中枢性尿崩症、*BRAF* V600E 変異などが発症リスクとされる。免疫グロブリン投与(IVIG)や Ara-C、*BRAF* 阻害薬などが治療として試みられているが、現時点で確立されたものはない。今回維持療法中に神経変性病変を呈した症例を経験したため報告する。【症例】3 歳男児。中枢性尿崩症、難治性湿疹、耳漏を主訴に当科受診、皮膚生検から LCH の診断となった。骨、皮膚、肺、耳および中枢性尿崩症を病変とする多臓器型 LCH に対して JPLSG-LCH-19-MSMFB 試験に登録し化学療法を施行していた。神経所見の異常は認めていなかったが、初期治療相、維持相前半が終了した時点で治療効果判定目的に頭部 MRI を撮像したところ、新規に小脳歯状核周辺に T2 延長域が出現し、LCH の神経変性病変に矛盾しない所見であった。【考察】活動性病変に対する治療中の神経変性病変の発症は稀である。幼児例において本邦で実施可能な治療法は限られているが、診断後早期に IVIG を開始することで神経学的予後を改善させる可能性があるとする本邦より報告されている。自験例においては神経学的予後の改善のため神経変性病変に対して IVIG を施行することが選択肢となる。

一般演題 6

Vemurafenib 投与中に神経症状を伴う神経変性症を発症した乳児難治性ランゲルハンス細胞組織球症の一例

安江志保 1)、坂本謙一 1,3)、立木伸明 2)、早川 格 2)、牛腸義宏 1)、塩田曜子 1)、
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 神経内科、
3 滋賀医科大学 小児科

【緒言】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対する BRAF/MEK 阻害剤は、治療抵抗性 LCH の諸症状を速やかに沈静化させる。一方で、末梢血中 *BRAF* V600E 陽性細胞の残存や中止後に高率に再発をきたすことに加え、最近では LCH 関連神経変性症 (LCH associated neurodegenerative disease, LCH-ND) の発症が注目されている。今回我々は、*BRAF* 阻害剤開始から 2 年後に神経症状を伴う LCH-ND を来した症例を経験したので報告する。【症例】3 歳男児。生後 6 か月時に、発熱、皮疹、下痢、肝脾腫、汎血球減少を生じ、皮膚生検により *BRAF*V600E 陽性多臓器型リスク臓器浸潤陽性 LCH と診断が確定した。PSL+VCR+AraC による寛解導入療法、2CdA+AraC 併用療法に対し不応であったため、Vemurafenib 投与を開始した。LCH による症状は速やかに改善し Non active disease に至った。骨髄および末梢血中の *BRAF*V600E 陽性細胞は消失しないものの、LCH の再発なく 2 年間 Vemurafenib 内服を同量で継続した。2.5 歳から手の震え、3 歳で失調性歩行が明らかとなった。頭部 MRI では LCH-ND に典型的な小脳歯状核の左右対称性の T2 高信号域を認め、神経学的 LCH-ND と診断した。【考察】分子標的薬により難治性 LCH 症例を救命できるようになりまだ 10 年に満たないが、Donadieu らによる BRAF/MEK 阻害剤使用例の国際調査の結果、既報よりも高い頻度で、また早い時期からの LCH-ND 発症が示された。重症例の多い集団であることだけでなく、*BRAF* 変異陽性細胞を根絶できていないこと、薬剤の髄液到達濃度なども関与し ND 発症リスクを高めている可能性がある。阻害剤投与例においては頭部 MRI と神経診察を頻回に行う必要がある。