

一般演題 1

ランゲルハンス細胞組織球症の骨病変に対するステロイド局所注射の手法

塩田曜子 1)、金沢英恵 2)、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 歯科

【緒言】 LCH の骨病変に対する局所療法のひとつとして、ステロイド局所注射が挙げられる。椎体や下顎骨の論文が多く、中谷らは $6 \times 4\text{cm}$ におよぶ下顎骨腫瘍に対する良好な経過を報告している（日本口腔外科学会 2011, 57(3):128-132）。最近治療を行った下顎骨の小病変例に対する処置時の工夫や留意点について、過去の経験や文献情報とあわせて報告する。

【症例】 16 才男児。12 才時に頭頂骨単発の LCH を発症し、脳神経外科による切除により治癒した。13 才、14 才時に下顎骨のオトガイ歯槽部のみに骨再発を生じた。1 度目は Prednisolone + Vinblastine 6 か月、2 度目は Hydroxyurea 内服 6 か月が奏効した。治療完了から 7 か月後の 15 才時に同様の経過で局所再発した。化学療法を開始したが、局所の疼痛や歯肉の腫脹がすぐには軽快しなかったため、mPSL (methylprednisolone sodium succinate) 125mg の局所注射を 3 週間隔で 2 回施行したところ症状はすみやかに改善した。

【局所注射の実施方法と留意点】

- ・ 局所麻酔後、少量の溶解液により調製した薬液を病変部にゆっくりと注入する。
- ・ 薬液量が多いと穿刺部位や局所麻酔時の針穴から溢れ出てしまう。
- ・ mPSL acetate (懸濁液) の場合、シリンジ内で沈殿してしまうため直前によく混和する。
- ・ 専門診療科と連携して行う。深部は透視下での処置も考慮する。
- ・ 病変部に注射針を通すため骨皮質に針穴サイズの開窓を要した例がある。

【考察】 下顎骨の LCH 病変は、激痛、歯の脱落のリスクのために無治療経過観察を選択にくく、早期の病勢制御が望まれる。その他の部位においても、ステロイド局所注射は、搔爬術や全身化学療法に比べ簡便で有用な方法であり、常に治療選択肢のひとつとなりうる。

一般演題 2

多発リンパ節転移を伴う左下腿組織球肉腫に対し Cladribine+HD-AraC併用療法(2-CdA+HD-AraC)を施行した1例

高橋周平 1)、若月良介 1)、渡部良平 1)、宮本智史 1)、星野顕宏 1)、神谷尚宏 1)、磯田健志 1)、金兼弘和 1)、高木正稔 1)

1 東京科学大学病院 小児科

【緒言】組織球肉腫 (Histiocytic Sarcoma, HS) は、組織球系細胞由来の極めて稀な悪性腫瘍である。HS に対する標準治療は確立されておらず、局所病変に対しては外科的切除が有効とされるが、多発病変や再発例では予後不良である。今回、多発リンパ節転移を伴う左下腿 HS の症例に対して Cladribine と HD-AraC の併用療法 (2-CdA+HD-AraC) を施行した症例を経験したため報告する。

【症例】生来健康な 6 歳女児。左下腿の疼痛および左足尖跛行を主訴に近医を受診し、左下腿に $48 \times 43 \times 54$ mm の弾性硬の腫瘍性病変を認めた。PET-CT では 左下腿、左鼠径リンパ節、左膝窩リンパ節 に FDG 集積を認めた。針生検にて好酸性の胞体を有する異型細胞の増生を認め、CD68、CD163、リゾチーム陽性、Langerin 弱陽性、CD1a・CD30・ALK 陰性であり、HS と診断した。*BRAF V600E* は認められなかった。骨髄・髄液を含め転移は認められなかった。

【治療経過】多発病変を伴う HS であり、再発・難治性ランゲルハンス細胞組織球症に使用され、HS に対して治療成功例のある 2-CdA+HD-AraC 療法を施行した。1 コース終了後、腫瘍長径 $54 \text{ mm} \rightarrow 37 \text{ mm}$ に縮小し、部分奏功 (PR) を達成した。重篤な有害事象は認めず、計 4 コースの化学療法と外科的切除を計画中である。

【考察】自験例では 2-CdA+HD-AraC が有効であり、安全に施行可能であった。HS の一部に MAPK/ERK 経路の異常が関与する可能性が指摘されている。現在ゲノム検査を提出中であり、分子標的薬の適応、外科療法の選択についても検討する予定である。

【結論】2-CdA+HD-AraC は、多発病変を伴う HS に対する治療選択肢の一つとなり得る可能性があり、さらなる検討が望まれる。

一般演題 3

心血管病変を有する組織球性腫瘍 (Histiocytic neoplasms: HNs) 12 例

市村裕菜 1)、佐藤亜紀 1)、坂下正考 1)、神保光児 1)、横山和明 1)、大田泰徳 2)、
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 病理診断科

【背景・目的】組織球性腫瘍 (NHs) であるランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) やエルドハイム・チェスター病 (ECD) は限局型から生命を脅かす臓器障害まで多様な症状を示す。ECD の半数以上に心血管病変を認め、稀な疾患であることから診断に難渋し重篤な合併症をきたすことがある。当院で経験した 12 例の心血管病変を有する NHs を報告する。

【結果】12 例 (ECD9 例、LCH3 例) の初診から診断までの期間中央値は 31.5 か月 (1-140) で、心嚢液貯留 8 例、心筋浸潤・右房腫瘍 5 例、大動脈周囲軟部陰影 8 例、動脈狭窄 8 例であった。10 例 (83%) で *BRAF V600E* 変異を認めた。

【考察】ECD では典型的な臨床像や画像所見 (眼瞼黄色腫、両側腎周囲軟部陰影、長管骨骨端部硬化) が診断の契機となる可能性がある。ECD の約半数で *BRAF V600E* 変異陽性と言われているが、心血管病変を有する ECD で *BRAF* 変異陽性の割合が高いことが報告されており、本報告でも 88% (ECD 9 例中 8 例) とそれに矛盾しない結果であった。2023 年より *BRAF* 変異陽性例には *BRAF*・*MEK* 阻害剤が使用可能となっており、重篤な合併症をきたす前に早期の診断・治療介入が望まれる。また *BRAF* 変異陰性例に対する新たな分子標的薬の開発も急がれる。

シンポジウム演題1

「組織球性腫瘍における遺伝子異常と炎症性腫瘍の側面」

工藤 耕

弘前大学 小児科

組織球性腫瘍は、単球由来の樹状細胞やマクロファージなど、単核貪食細胞系列のクローニング増殖を特徴とする血液腫瘍群であり、Langerhans 細胞組織球性腫瘍（LCH）と非 LCH に分類される。2010 年に LCH において *BRAF* V600E 変異が高頻度に認められ、*BRAF* 変異の有無にかかわらず全例で ERK の恒常的リン酸化が確認されたことが報告された。この知見を受け、以降、LCH のみならず非 LCH に対しても多様な遺伝子解析手法が導入され、主に MAPK 経路に関連する遺伝子異常が相互排他的に認められる一方、その変異アレル頻度は他の血液腫瘍と比較して低いことが明らかとなった。さらに、近年では PI3K-AKT 経路の異常や、加えて *ALK*、*NTRK1* などのキナーゼ融合遺伝子が新規ドライバーとして同定され、腫瘍形成の多様な分子機構が示唆されている。加えて、遺伝子発現解析の結果、LCH は樹状細胞や骨髄系前駆細胞に類似した発現プロファイルを有するのに対し、非 LCH は造血幹細胞や単球に類似した発現プロファイルを示し、各疾患の起源となる細胞系列（cell lineage）の違いが病態に反映されていることが示唆される。しかし、共通の起源クローニングに由来する他の血液腫瘍の合併例も報告され、細胞系列の可塑性の詳細なメカニズムは依然として解明されていない。また、腫瘍細胞周囲に存在する炎症細胞の影響により、腫瘍周辺および全身の炎症反応が病態維持に大きく関与していることから、組織球性腫瘍は炎症性腫瘍として位置付けられている。これらの分子生物学的知見は、従来の化学療法に加え、*BRAF* 阻害剤、MEK 阻害剤、さらには *ALK* および *NTRK1* 標的治療の有用性を支持するとともに、微小腫瘍環境を標的とする新たな治療戦略の可能性も示唆しており、今後、高精度なゲノム解析や臨床試験を通じた個別化治療戦略のさらなる展開が期待される。

シンポジウム演題 2 「組織球症の病理診断」

中澤温子
埼玉県立小児医療センター 臨床研究部

組織球症（histiocytosis）の代表的なものとして、血球貪食性リンパ組織球症（Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: HLH）とランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans Cell Histiocytosis: LCH）がある。前者はマクロファージ、後者は未熟樹状細胞の増殖症である。WHO 分類第 5 版では LCH のほかに Histiocytic neoplasms として、Juvenile xanthogranuloma (JXG)、Erdheim-Chester disease (ECD)、Rosai-Dorfman Disease (RDD)、ALK-positive histiocytosis、Histiocytic sarcoma が挙げられている。

LCH は代表的な組織球症で、*BRAF p.V600E* 変異をはじめとして *MAP2K1* などの MAPK 経路遺伝子異常を有する骨髄由来の未熟樹状細胞を細胞起源とする腫瘍である。LCH は、皮膚に常在する樹状細胞である Langerhans cell と同様に CD1a、CD207 (langerin)陽性で、電子顕微鏡では Birbeck 顆粒が認められるが、形態は類円形で、核溝のあるコーヒー豆様の核を有する。LCH では、好酸球、好中球、リンパ球などの炎症細胞浸潤が高度なことが多く、反応性の組織球も介在するため、免疫染色を併用して腫瘍細胞を同定する。とくに下垂体などの内視鏡生検では検体が小さく、診断に難渋することがあり、画像診断や臨床所見を含めた総合的な診断が望まれる。

JXG、ECD、RDD はいずれも複数臓器に病変が認められることがあり、非典型的な臨床像や組織像を呈したり、好発部位ではない場合には鑑別が困難である。今回は、組織球症の症例を供覧しつつ、臨床的視点を含めて組織球症の病理診断について解説する。

シンポジウム演題3

「小児の non-LCH：若年性黄色肉芽腫、Rosai-Dorfman-Destombes 病、悪性組織球性腫瘍」

森本 哲

昭和伊南総合病院 小児科

小児において LCH 以外の組織球性腫瘍（non-LCH）は極めてまれである。自然治癒する例もあることから、かつての LCH と同様に、医療者も“腫瘍”という認識に乏しく、経過観察のみ、あるいは、コルチコステロイド（CS）のみで治療されている例もある。

ここでは、小児の non-LCH として比較的よくみられる若年性黄色肉芽腫（juvenile xanthogranuloma: JXG）、Rosai-Dorfman-Destombes 病（RDD）、悪性組織球性腫瘍（malignant histiocytic neoplasms: MHNs）について、腫瘍の視点で解説する。

JXG の 70-80%は、乳児期に皮膚病変のみを呈し、そのほとんどは自然治癒するので、積極的な治療対象にはならない。しかし、10%は、眼や中枢神経、肝臓・脾臓、肺、骨髄など、さまざまな臓器に病変に皮膚外病変を有し、機能障害や生命危機を生じことがある。

RDD は両側頸部の著明なリンパ節腫脹を特徴とする疾患である。RDD の 60%はリンパ節腫脹のみで、多くは経過観察または CS のみで治癒する。残りの 40%は、皮膚や鼻腔、眼窩、骨、中枢神経、腎、肺、消化管などに節外病変を有し、20%は多臓器に病変がある。多臓器型は難治でしばしば再発する。また、MHNs への移行も報告されている。

MHNs には、原発性と造血器悪性腫瘍（ALL / Lymphoma）に続発する二次性がある。前者では MAPK 経路のドライバー変異にコピー数変化や *CDNK2A* 喪失などの付加的異常がみられ、局在性の場合を除き予後不良である。後者では組織球性腫瘍とリンパ系腫瘍が同じ RAS などのドライバー変異をもち免疫グロブリンや T 細胞受容体の再構成を共有する。悪性度が低い LCH や JXG として発症することもあるが、時間の経過とともに高悪性度の組織球肉腫や嵌入性樹状細胞肉腫、ランゲルハンス細胞肉腫に移行し極めて予後不良である。

難治性の non-LCH に対しては、遺伝子変異に応じ MEK 阻害薬や ALK 阻害薬などの分子標的療法、さらには、PD-1/PD-L1 阻害薬の効果が期待されている。

シンポジウム演題 4

「組織球性腫瘍（Histiocytic neoplasms: HNs）の診断と治療のピットフォール」

佐藤亜紀

東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科

組織球性腫瘍（Histiocytic neoplasms: HNs）の病理分類は 2001 年の WHO 分類第 3 版での Histiocytosis X から、2024 年の第 5 版では新たにロサイ・ドルフマン病、ALK 陽性組織球症を含む 11 種類の分類となっている。以前は良性疾患と認識されていたが、近年の遺伝子変異解析により HNs はいずれも造血器悪性腫瘍と考えられている。

HNs 診断の問題点として、腫瘍組織内の腫瘍細胞割合が少なく周囲の炎症細胞浸潤が多いことや腫瘍細胞の核分裂像など悪性所見が目立たないことから、組織球が腫瘍細胞と認識されない点がある。HNs に特徴的な画像所見などの臨床所見を元に、臨床医、放射線科医、病理医が協力して診断していく必要がある。

また、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の経過中にエルドハイム・チェスター病 (ECD) などの他の HNs を合併したり、他の造血器腫瘍を合併したりすることもあり念頭に置く必要がある。

そして、今なお HNs は良性疾患という認識が強く、他科で全身病変のチェックが行われず無治療経過観察やステロイド治療を漫然と行われている症例がある。

これらの診断と治療のピットフォールについて症例提示を行う。比較的緩徐な経過で増悪する疾患ではあるが、中枢病変、心血管病変などの場合は著しい QOL の低下や生命予後に影響を与える可能性もあるため、HNs と診断された場合は血液疾患専門医への適切なコンサルテーションが望まれる。また、血液疾患専門医も、病変部位の全身検索、他腫瘍の合併の有無の検索、適切な全身療法を行う必要がある。

我々は 2025 年度から全国の小児から成人まですべての HNs の患者登録と生体試料保管システムを開始する予定である。既存症例も含む全 HNs の患者さんを登録することで、患者さんや医療従事者へ適切な医療情報の提供や、HNs 特異的な遺伝子パネル検査を実施し今后の新規臨床試験への症例リクルートを促進する。