

原 著

ランゲルハンス細胞組織球症 117 例の臨床像と長期予後および  
画像所見の特徴について<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部小児科学<sup>2</sup>国立成育医療研究センター腫瘍科<sup>3</sup>国立成育医療研究センター病理診断部<sup>4</sup>国立成育医療研究センター放射線診療部<sup>5</sup>こども教育宝仙大学シオダ ヨウコ<sup>1,2</sup>・ナカザワ アツコ<sup>3</sup>・ミヤザキ オサム<sup>4</sup>・ツネマツ ユキコ<sup>5</sup>・オオサワ マキコ<sup>1</sup>  
塩田 曜子<sup>1,2</sup>・中澤 温子<sup>3</sup>・宮崎 治<sup>4</sup>・恒松由記子<sup>5</sup>・大澤眞木子<sup>1</sup>

(受理 平成24年12月3日)

Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Course and Prognosis of 117 Cases and Radiological  
Features of Cranial Bone LesionsYoko SHIODA<sup>1,2</sup>, Atsuko NAKAZAWA<sup>3</sup>, Osamu MIYAZAKI<sup>4</sup>,  
Yukiko TSUNEMATSU<sup>5</sup> and Makiko OSAWA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine<sup>2</sup>Division of Pediatric Oncology, National Center for Child Health and Development<sup>3</sup>Division of Pathology, National Center for Child Health and Development<sup>4</sup>Division of Radiology, National Center for Child Health and Development<sup>5</sup>Hosen College of Childhood Education

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by various clinical presentations. Therefore, the analysis of long-term observations in a single institution is valuable. We performed a retrospective review of 117 LCH cases who received medical care at the National Children's Hospital between 1966 and 2012.

The median age of onset was 1.7 years (range; 0 days to 19 years). Multi-system (MS) LCH cases involving risk organs (RO), i.e. liver, spleen, lung or bone marrow, were younger than those without RO involvement (0.6 vs 1.7 years:  $p < 0.01$ ).

Eleven MS patients died. The 5-year probability of survival was significantly differed depending on the presence or absence of RO involvement; 98.8% (95% CI: 96.4-100%) vs 62.5% (95% CI: 44.1-80.9%:  $p < 0.001$ ). Reactivation occurred in 40.5% cases. Serious permanent consequences such as diabetes insipidus and neurodegenerative cerebellar lesions were observed in 22 and 8 cases, respectively.

Punched out lesions of the cranial bone are characteristic of LCH. Our study indicated that location and marginal sclerosis were helpful in distinguishing other similar lesions from LCH.

To improve curability and prevent reactivation and permanent consequences, early definitive diagnosis and optimal therapeutic strategies need to be determined prospectively.

**Key Words:** Langerhans cell histiocytosis (LCH), osteolytic lesion, risk organ, diabetes insipidus, CNS-neurodegenerative-LCH

## 緒 言

ランゲルハンス細胞は、骨髄を起源とする樹状細胞

胞に由来する抗原提示細胞である。ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH)

は、ランゲルハンス細胞と同様の形質をもつ LCH 細胞の増殖と周囲の炎症性細胞浸潤により、皮膚や骨をはじめとするさまざまな部位や臓器に多彩な症状をきたす疾患である<sup>1)2)</sup>。年間の発生頻度は、欧米では小児 100 万人において 5 例程度<sup>1)2)</sup>、日本では年間数十例程度と推測されるが<sup>3)</sup>、整形外科や脳外科のみで診療されている症例がそのほかにも多数存在すると思われる。

LCH の病因としては、1990 年代に LCH 細胞のクローナルな増殖が証明され、腫瘍性疾患と考えられている。一方ではなんらかの免疫調節異常による反応性の病態とする知見が数多く示されており、いわゆる‘がん’とは異なる疾患概念として議論が重ねられている<sup>1)~3)</sup>。

過去には病態に応じて Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、好酸球性肉芽腫、そして Histiocytosis X と呼ばれたが、現在は一括して LCH と称される。

まれな疾患ではあるが、1980 年代からの治療研究の成果により、その多彩な臨床像や予後に関連する因子が次第に明らかとなり、病態に応じた治療戦略が検討されている。近年、腫瘍細胞の分化増殖に関わる BRAF 遺伝子変異やさまざまな炎症性サイトカインに関する研究がなされており、病態解明、さらには新たな治療法の開発へと発展することが期待される<sup>4)5)</sup>。

しかし、本症の原因は依然として不明であり、自然軽快する症例が数多く存在する一方で、乳児の多臓器病変型などでは急速に進行し強力な化学療法を要する予後不良な群もある。特に、リスク臓器と定義される肝、脾、肺、骨髄への浸潤の有無は、予後に大きく関与する<sup>1)</sup>。

その他の群においては、生命予後は良好であるが、再燃が多く、さまざまな晩期合併症が知られている<sup>1)</sup>。とくに、中枢神経 (central nervous system : CNS) リスク部位とされる顔面骨や頭蓋底、耳鼻科領域の側頭骨病変のある症例については、尿崩症を合併するリスクが高く、また最も深刻な合併症である進行性の中枢神経変性病変 (CNS-neurodegenerative disease : CNS-ND) の発症との関連が示唆されている<sup>1)2)</sup>。そのため、適切な治療選択と長期フォローアップが重要である。

LCH 診療の大きな問題点として、確定診断に至るまでに長期間を要する症例が多いことが挙げられる<sup>5)</sup>。症状が多彩で他の疾患や感染症と類似点が多く

鑑別が困難な例がしばしば経験される。LCH の診断には臨床症状のほか、画像検査が重要な役割を果たす<sup>6)</sup>。そのため、画像所見の特徴を知ることにより、他疾患との鑑別を容易にし、早期に診断が可能となるのみでなく、患者にとって不要な侵襲を回避しうる。

これらを背景として、小児 LCH の臨床像と長期予後、および画像所見の特徴をより明らかとし、早期の適切な治療介入と長期フォローアップの重要性を示すことを目的に、わが国で最も多くの症例を経験した施設として、その蓄積された小児 LCH の多彩な臨床情報について後方視的解析を行った。

### 対象および方法

開設当初の 1966 年から 2002 年までに旧・国立小児病院を、また 2003 年から 2012 年 6 月現在までに国立成育医療研究センターを受診し、LCH の病名で登録され診療が行われた症例のうち、セカンドオピニオン例を除外した 117 例を対象とし、診療録、病理所見、画像所見から各症例の臨床像、生存率、再燃率、晩期合併症などについて検討した。

病型は単一臓器型 (single system, SS 型) または多臓器型 (multi system, MS 型) に分け、SS 型は肺、皮膚あるいは骨の単一病変 (single site, SS-s 型) のほか、骨の多発病変 (multi site, SS-m 型) に分類した。一方、MS 型については、リスク臓器への浸潤の有無により分類した。

さらに本研究では、自験例の中から、典型的な頭蓋 LCH 症例および LCH に類似した画像所見を呈した疾患の頭部画像を列挙し、これらの病態の特徴や鑑別点を検討した。

統計学的処理としては、病型別の発症年齢における 2 群の比較検討には Mann-Whitney U rank test を用いた。生存率、再燃率および尿崩症発症率については LCH の診断日を観察期間の開始日として Kaplan-Meier 法を用いて算出し、有意差検定には Log-Rank test を用いて解析した。有意水準は  $p < 0.05$  とした。

### 結 果

#### 1. LCH 症例の臨床的特徴

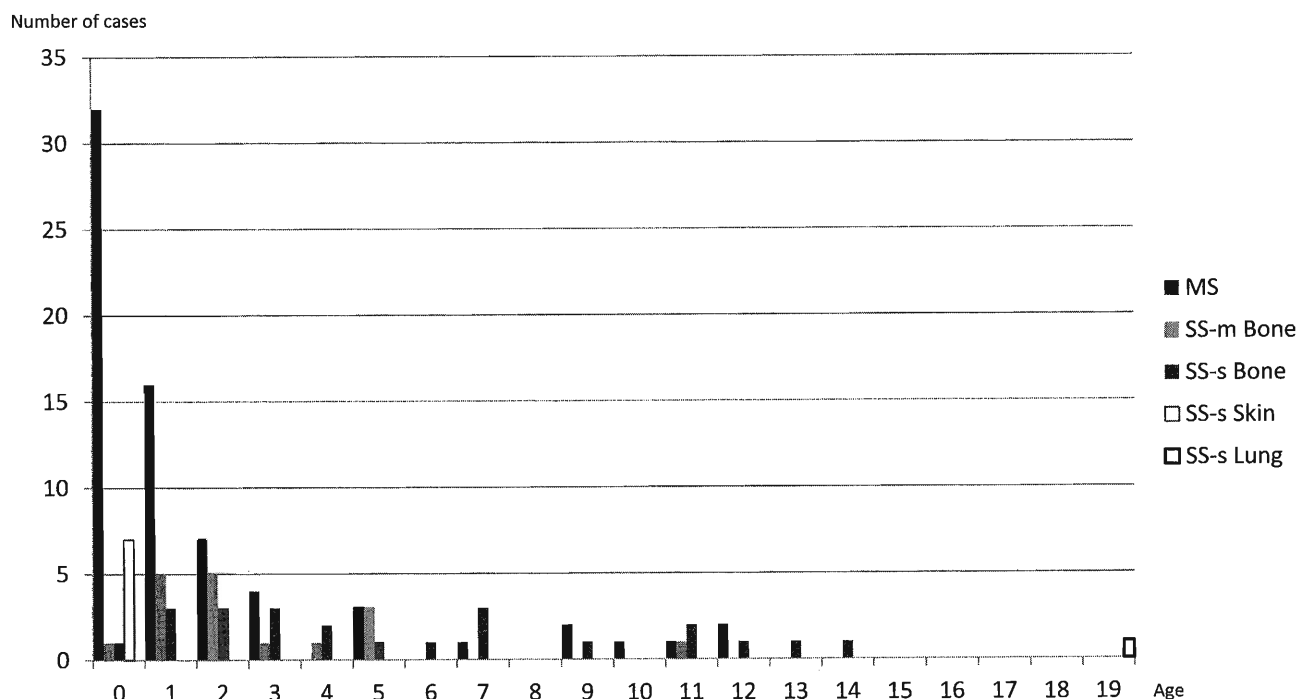
全 117 症例の病型および臨床的特徴を Table 1 に示す。病型は SS-s 型の肺病変が 1 例、SS-s 型皮膚 7 例、SS-s 型骨 23 例のほか、多発骨病変の SS-m 型 17 例、MS 型 69 例であった。このうち、リスク臓器浸潤は 27 例に認められた。

性別は男 65 例、女 52 例、発症年齢は中央値 1.7 歳であり、19 歳発症の肺 LCH 1 例を除くと、生後 0

**Table 1** Clinical characteristics and prognosis of 117 LCH patients

Subtype	<i>n</i>	Male : Female	Age at onset of LCH (median)	Time from onset of LCH symptoms to diagnosis (median)	Observation period (median)	Death	Reactivation	CDI	CNS-ND	
Single-system SS-s	Lung	1	1 : 0	19.0 y	9.1 y	17.1 y	0	1	1	0
	Skin	7	3 : 4	0.1-0.9 y (0.4 y)	1.4-4.1 mo (1.6 mo)	2.5 mo-16.0 y (3.6 y)	0	0	0	0
	Unifocal bone	23	12 : 11	0.3-14.0 y (4.5 y)	0.3 mo-2.6 y (2.0 mo)	3.6 mo-15.2 y (6.5 y)	0	2	0	1
SS-m	Multifocal bone	17	9 : 8	0.5-11.5 y (2.4 y)	0.3 mo-1.2y (1.3 mo)	1.7-23.1 y (7.8 y)	0	7	1	2
Multi-System MS (*with risk organ)	69 (*27)	40 : 29	0 day-12.4 y (1.1 y)	0 day-6.1 y (2.1 mo)	0.3 mo-34.8 y (5.4 y)	11 (*10)	37	20	5	
Total	117	65 : 52	0 day-19.0 y (1.7 y)	0 day-9.1 y (2.0 mo) 1 year< : 11 cases 2 years< : 6 cases	0.3 mo-34.8 y (6.0 y)	11	47	22	8	

Abbreviations; y: years, mo: month, CDI: central diabetes insipidus, CNS-ND: central nervous system-neurodegenerative disease

**Fig. 1** Age distribution at first presentation in 117 LCH cases

日の新生児から14.0歳であった。病型別の発症年齢分布をFig. 1に示す。全117症例のうち、1歳未満が41例(35.0%)、また3歳未満の乳幼児が80例(68.4%)を占めていた。一方、10歳以降に発症した症例は11例(9.4%)であった。病型別にみると、SS-s型皮膚は全例が1歳未満の乳児であった。骨病変のみのSS-s型およびSS-m型は、乳児から10代まで幅広い年齢層において同様の頻度で認められた。MS型の69例については、32例(46.4%)は1歳未満の

症例であり、発症年齢の中央値は1.1歳であった。これらをリスク臓器浸潤の有無により分けると、リスク臓器浸潤のない群は1.7歳、リスク臓器浸潤をもつ27症例に限ると0.6歳であり、より発症年齢が小さい傾向にあった( $p < 0.01$ )。

なんらかのLCH症状の発症からLCH診断確定までの期間は、0日~9.1年であり、診断までに1年以上を要したものは11例あり、全体の9.4%を占めていた(Table 1)。このうち、6例は診断確定に2

年以上を要しており、さらに長い例では6.1年あるいは9.1年という結果であった。1980年代の3例を除いた全例で病理組織診断が行われていた。

全体の観察期間は、0.3ヵ月～34.8年、中央値6.0年であった。このうち、2年以上観察しえた症例は89例であり、全体の76.1%であった。

MS型69例における浸潤臓器は、主に皮膚、骨、リンパ節で、リスク臓器浸潤をもつ27症例においては肝腫大21例(30.4%)、脾腫18例(26.1%)、肺13例(18.8%)、骨髄浸潤あるいは明らかな血球減少を認めたものは12例(17.4%)であった。そのほかに、石灰化をとともなう胸腺腫大、耳下腺、顎下腺、甲状腺、脾臓の腫大や口腔内腫瘍、腸管浸潤による蛋白漏出性胃腸症、軟部組織浸潤などを認めた。頭蓋内病変としては、視床下部下垂体部位の腫脹、松果体腫瘍、硬膜病変、脈絡叢腫瘍などがみられた。

## 2. 治療

早期に転院したMS型の1例を除き、詳細な情報が得られた116例について、治療内容を検討した。化学療法は116例中101例において行われた。一方、残りの15例、すなわちSS-s型の肺1例、SS-s型皮膚5例、SS-s型の単発骨病変6例およびSS-m型の多発骨2例、MS型1例においては、全身化学療法は施行されなかった。このうち、SS-s型の肺病変例は、無治療経過観察のまま呼吸状態の増悪なく経過している。皮膚は適宜外用剤が用いられた。骨病変への対応は、生検後、無治療経過観察2例、切除2例、掻爬2例であった。SS-m型のうち、1例は椎体と頭蓋の多発骨病変であったが自然軽快した。もう1例は重度の発達障害、慢性呼吸不全をとともなう症例であり、ステロイド局所注射を1ヵ所のみ施行した。その後、気道症状に対しステロイド内服投与が間欠的に行われており、新たな骨病変も軽快している。MS型の1例においては、骨病変(頭蓋、脛骨、肋骨)と耳介後部の腫大リンパ節の生検においてLCHの診断がなされたが、無治療のまま自然軽快した。

### 1) 化学療法

116例中101例、すなわちSS-s型皮膚2例、SS-s型単発骨17例、SS-m型多発骨15例およびMS型67例において全身化学療法が行われた。治療内容としては、1990年代までは、主にプレドニソロンとビンブラスチンを4～6週間投与後、メトトレキサート内服を数ヵ月行うという方法(国立小児病院方式)が行われた<sup>7)</sup>。症状の変化にあわせ、ビンブラスチンの再投与やメトトレキサート投与方法の工夫がなされ

た。また、難治例に対しては、シクロホスファミドのほか、エトポシドやドキソルビシンが使用された。

1990年代後半からの45例においては、各臨床試験に準じて治療が選択されるようになり、SS-m型およびMS型に対しては、主に日本ランゲルハンス細胞組織球症研究会(JLSG)のプロトコルに従いシタラビン、ビンクリスチン、メトトレキサート、ビンブラスチン、6-メルカプトプリンが用いられた。プロトコル治療を行ったものは、JLSG-96が6例、JLSG-02が24例であった。その他には、プレドニンとビンブラスチンのみによるHistiocyte SocietyのLCH-IIIプロトコル治療を選択し、病態にあわせ7例で6ヵ月または12ヵ月間施行した。一方、SS-s型皮膚1例とSS-s型骨7例に対しては3～6週間のみとした。

近年、クラドリビン単剤治療をCNS病変2例および17年にわたり20回以上骨病変の再燃を反復したMS型1例に対して施行した。また、初期治療反応不良のMS型2例において、クラドリビンおよびシタラビン大量療法を行った。このうち1例はさらに非血縁者間臍帯血移植を施行した。移植後3年を経過し、LCHの再燃兆候なく経過している。その他の治療として、骨病変反復例5例ではビスフォスフォネート投与を併用した。

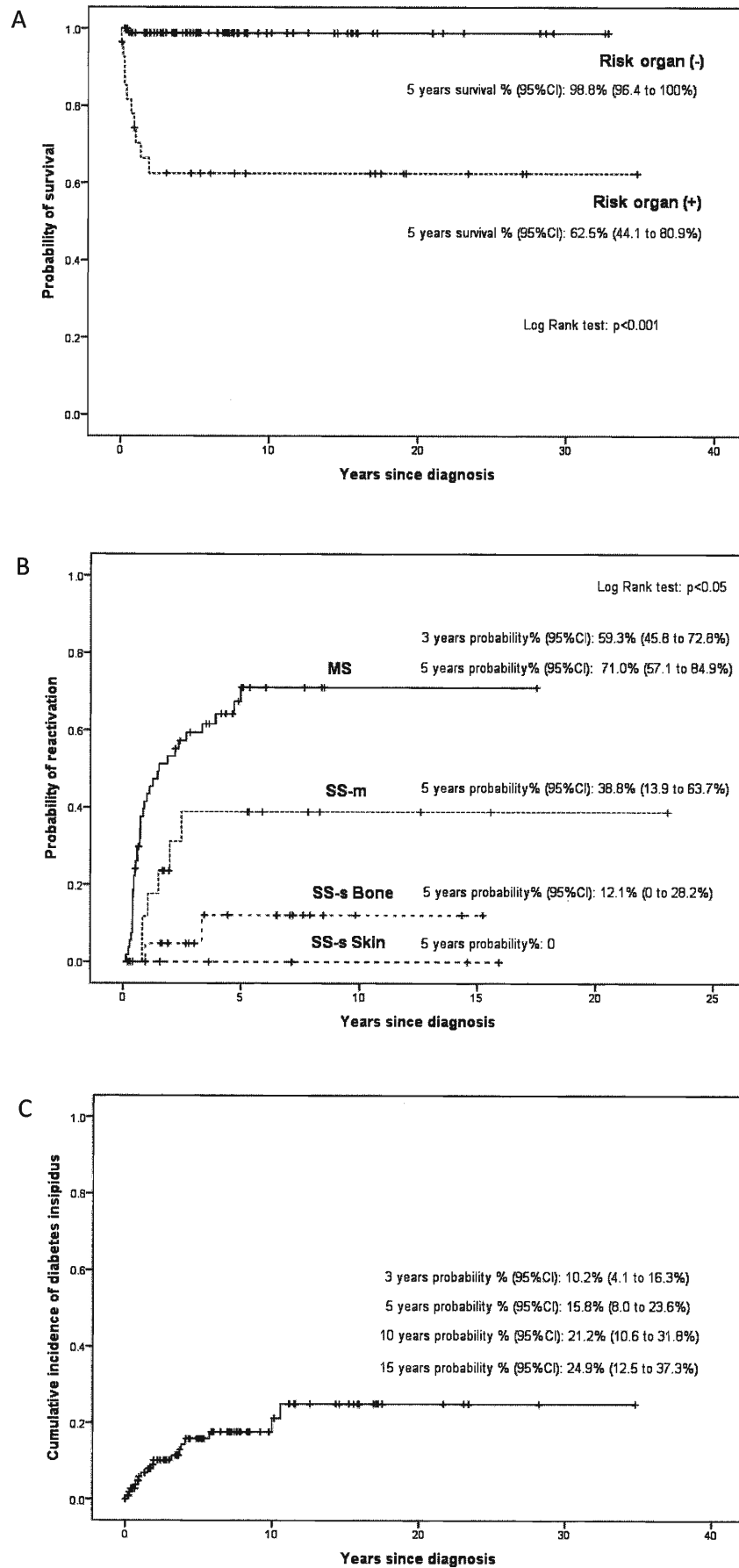
### 2) 放射線照射

化学療法に併用して14例において放射線照射が行われた。線量は症例毎にさまざまであり、骨病変に対して5～55.5Gy、下垂体15～20Gy、脾臓10Gyなどであった。これらの症例の中には、他院において照射が行われた後に当院へ転院となった症例を含むが、当院においては1992年以降、LCHに対する放射線治療は施行していない。

## 3. 転帰

### 1) 生存率

早期に転院したMS型の1例を除く116例を対象として生存率の解析を行った。死亡はMS型の11例において認められ、全症例の5年 overall survivalは90.1% (95%CI: 84.6～95.6%)であった。全体のうちリスク臓器浸潤のない症例では98.8% (95%CI: 96.4～100%)であり、生命予後としては良好な結果であった(Fig. 2A)。一方、リスク臓器浸潤をもつ症例では62.5% (95%CI: 44.1～80.9%)であり、有意差をもって生存率が低い結果であった( $p < 0.001$ )。



**Fig. 2** Probability of survival (A), reactivation (B) and cumulative incidence of diabetes insipidus (C) in LCH patients

**Table 2** Characteristics of deceased LCH patients (1969-1983)

Case	Age at onset of LCH	Gender	Involved organ or symptoms at LCH diagnosis (after diagnosis)								Time from onset of LCH to diagnosis (month)	Observation Period (month)	Cause of death
			Skin	Bone	LN	Risk organ				Others			
						Liver	Spleen	Lung	BM				
1	0 day	M	+	+	+	+	+	(+)	(+)	Thymus, (Intestine, Tonsils, Pericardium, Eyes)	0	2.4	Lung involvement* Multi organ failure
2	13 days	M	+	-	-	-	-	(+)	-	(Otitis media)	2.8	0.3	Sepsis
3	3.4 mo	M	+	-	+	+	+	(+)	+	Otitis media	12.3	12.0	Lung involvement* Hemophagocytic syndrome
4	3.6 mo	M	+	+	(+)	(+)	(+)	-	+	Otitis media	4.9	15.6	Chicken pox
5	3.8 mo	F	+	-	+	(+)	(+)	-	-	Parotid, (Thymus)	0.5	4.8	<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia
6	4.5 mo	F	+	(+)	+	+	+	(+)	+	-	0.2	1.6	Lung involvement*
7	6.8 mo	F	+	+	-	-	-	-	-	Otitis externa, (CDI)	0.6	22.8	Sudden death
8	11.2 mo	M	+	+	-	+	+	(+)	+	Edema	1.0	10.8	Intestinal bleeding
9	1.1 y	F	+	-	-	(+)	(+)	(+)	-	-	4.0	4.8	Lung involvement* Pneumothorax
10	1.4 y	M	+	-	(+)	+	-	(+)	-	Oral cavity, Parotid, (CDI)	3.7	8.4	Lung involvement* Pneumothorax
11	7.2 y	F	+	-	+	(+)	(+)	(+)	-	(CDI)	11.5	2.4	Lung involvement* Pneumothorax

Abbreviations; mo: months, y: years, LN: lymph nodes, BM: bone marrow, CDI: central diabetes insipidus

\*Respiratory failure due to pulmonary LCH.

## 2) 死亡例

死亡例の臨床像を Table 2 に示す。死亡 11 例は全て 1983 年以前に診断された MS 型であった。発症年齢は 1 例のみが 7.2 歳の年長児であったが、ほかは全て乳幼児（生後 0 日～1.4 歳）であった。1 例をのぞき初診時から、あるいは診断確定後の治療中にリスク臓器をはじめとした多臓器への浸潤を認めた。発症から LCH の診断確定までに 3 ヶ月以上要している症例が 5 例あった。診断、治療介入開始から死亡までの期間は、0.3～22.8 ヶ月と幅がみられたが、多くは治療抵抗性であり、急速に病勢が増悪し、9 例では 1 年以内に死亡した。死因としては、11 例中 6 例においては LCH の肺浸潤が直接原因となった。そのほかに、感染症による死亡を 3 例に認めた。

## 3) 再燃

116 例中、再燃は 47 例 (40.5%) で認められた。再燃時期の明らかでない 3 例と死亡した 11 例を除いた 102 例における再燃について解析を行った。SS-s 型皮膚病変 7 例は全例再燃なく経過していた。一方、SS-s 型骨病変は 23 例中 2 例 (8.7%) のみにおいて再燃を認めた。この 2 例はそれぞれ眼窩、肩胛骨に病変があり化学療法が行われたが、1 年後、3 年後に別の骨に再燃した。SS-m 多発骨型においては 17 例中 6 例 (35.3%)、MS 型では 54 例中 35 例 (64.8%) と

高率に再燃を認めた。病型別の再燃率を Kaplan-Meier 法で示す (Fig. 2B)。MS 型では他の群と比較して再燃率が高く、5 年再燃率は 71% (95%CI: 57.1～84.9%) であった ( $p < 0.05$ )。

SS-m および MS 型を含む多発病変例について 1990 年代後半からの各臨床試験に準じて治療が選択された 31 例と、それより以前の時代の 40 症例について発症年代別の再燃率を比較したが、有意差は認められなかった ( $p = 0.315$ )。

再燃 44 例における初回再燃時期は、LCH の診断後 1.6 ヶ月～5.0 年、中央値 10.0 ヶ月であり、1 年以内が 27 例 (61.4%) を占めていた。一方、3 年以上経過後に初回の再燃を認めた例が 5 例あった。また、以前の病変終息から次の再燃までの期間について検討したところ、最も遅い例では 18 年ぶりという症例を経験した。また、長期にわたり複数回の再燃を生ずる例がみられた。詳細な情報が得られた再燃 44 例のうち、3 回以上は 27 例 (61.3%)、このうち半数の 13 例は 5 回以上再燃を繰り返していた。また、初発時から JLSG-96 または 02 によるプロトコール治療が行われた 30 例においても、14 例に再燃を認め、このうち、8 例では 3 回以上再燃を反復していた。

## 4. 晩期合併症

LCH の経過中に問題となった晩期合併症につい

て検討した。

#### 1) 尿崩症, 下垂体前葉ホルモン異常

尿崩症は116例中22例(19.0%)に認められた。MS型68例のうちの20例(29.4%)のほか、SS-s型肺症例および多発骨病変のSS-m型のそれぞれ1例が尿崩症を発症した。一方、SS-s型の皮膚および単発骨病変例においては、尿崩症の発症は認めなかった。

発症時期としては、LCHの初発症状として尿崩症を生じていた2例とあわせ、LCHの診断時にすでに尿崩症を発症していた例は5例にみられた。一方、LCH診断後に新たに尿崩症を生じた症例は、22例中17例(77.3%)で、発症時期はLCH診断後0.5ヵ月~10.6年(中央値1.8年)と幅があり、診断から10年以上経過後に尿崩症を生じた例が2例あった。これらLCH診断後の尿崩症発症率は、全116例から診断時にすでに尿崩症であった上記の5例を除いた111例のうちの17例(15.3%)であった。Kaplan-Meier法による累積発症率は、3年では10.2%(95%CI: 4.1~16.3%)ではあるが、晩期になって生ずる例があるため、15年では24.9%(95%CI: 12.5~37.3%)という結果であった(Fig. 2C)。

下垂体前葉ホルモンの異常は、116例中10例において、また、尿崩症22例のうち9例(40.9%)において認められた。内訳としては成長ホルモン7例、甲状腺ホルモン5例、副腎皮質ホルモン3例、性腺刺激ホルモン3例であり、それぞれ補充療法を要した。

#### 2) 中枢神経変性病変

CNS-NDは全体の8例に認められた。病型の詳細は、MS型5例、SS-m型2例、残りの1例は眼窩のみのSS-s型骨病変例である。全例において上顎から眼窩、側頭骨付近のCNSリスク部位のLCH病変の既往があり、また3例で尿崩症を合併していた。8例中5例では、LCH症状出現からLCH診断確定までの期間は1ヵ月以内であり、速やかに治療介入が行われていた。一方、その他の3例は、それぞれ9ヵ月、14ヵ月、29ヵ月の期間を要していた。

MRI画像では、8例ともに小脳歯状核を中心に信号変化を認めている。また、1例において基底核の異常所見を併発している。4例ではすでに小脳症状あるいは精神知的障害を生じている。一方、残りの4例では、定期MRI検査において異常が判明したが、これまでのところ明らかな神経症状は認めていない。この4例のMRI信号変化発見時期は、LCH治療開始後7ヵ月~14年であった。8例中6例において

$\gamma$ グロブリン治療を試みている。

#### 3) その他

その他の合併症として、-2SD以上の低身長、側彎、骨格の非対称、椎体固定手術を必要とした症例、眼球突出の持続、歯牙欠損のほか、補聴器を要する聴力障害2例、皮膚瘢痕、永久的な脱毛などを認めた。また、視床下部、間脳の問題によると思われる重度の肥満が4例にみられた。成人に達した症例の中には、体温調節障害、短期記憶の苦手さなど、社会生活において問題となる自覚症状を認めている。

一方、骨病変を反復したSS-m型症例において、LCHの診断から7年後に急性リンパ性白血病(B-precursor ALL)を発症した。本例のLCH治療に使用された化学療法剤は、シタラビン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、メトトレキサート、6-メルカプトプリンであった。

その他の重大な治療関連合併症として、ステロイド治療後の大腿骨頭壊死、ステロイド糖尿病、アントラサイクリン系薬剤490mg/m<sup>2</sup>使用後の拡張型心筋症を認めた。

### 5. LCHの骨病変およびLCHと鑑別を要する疾患の画像所見について

頭蓋円形透瞭像を呈するLCHおよび他の良性疾患の画像所見の特徴と鑑別点について、我々の施設で経験した症例の画像をもとに以下に示す。

#### 1) LCHの画像所見の特徴

典型的なLCH骨病変の画像をFig. 3に示す。急速に溶骨や軟部腫瘍の形成が進行するため、初期の溶骨病変の辺縁は明瞭で、punched out lesionと称される(Fig. 3-a)。慢性の病変や修復過程で認められる辺縁の骨硬化の所見がないことが特徴であり、頭蓋骨では内板と外板の溶骨の速度に差があると、beveled edgeと呼ばれる斜めの形状を呈する(Fig. 3-b)。隣接する軟部腫瘍は造影効果をともなう(Fig. 3-c, d)。

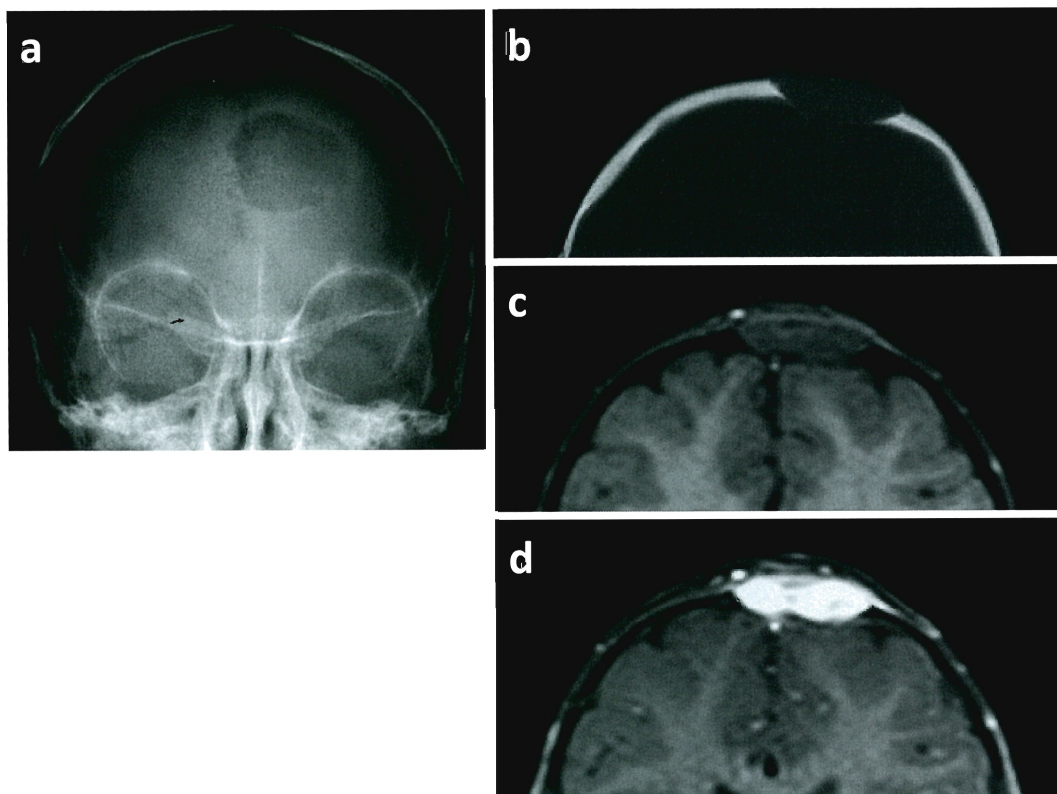
#### 2) LCHと鑑別を要する疾患

##### (1) Dermoid cyst 類皮嚢胞 (Fig. 4A)

緩徐に増大する良性腫瘍であり、頭蓋の板間層に生じた場合には、円形の溶骨像を呈するが(Fig. 4A-a)、病変部の辺縁には硬化縁を伴うため、LCHとの鑑別は比較的容易である(Fig. 4A-b, c)。内部の脂肪などの成分によってMRI所見はさまざまな信号強度を呈するが、腫瘍の造影効果は認めない。

##### (2) Infantile hemangioma 乳児血管腫 (Fig. 4B)

頭蓋骨の板間に血管腫が形成されると、円形の溶



**Fig. 3** Radiological features of Cranial Bone lesions with LCH

Typical punched-out bone lesion. (a) X-ray, (b) CT scan, and T1-weighted MR image without (c) and with (d) gadolinium-enhancement.

骨像を呈する (Fig. 4B-a). 板間の骨梁が肥厚して, 外板および内板が引き伸ばされる (Fig. 4B-b). 静脈系の血管構造から成り, 画像検査では著明な造影効果をともなう (Fig. 4B-c). 慢性の変化のため, 約半数の症例では病変部の骨の辺縁には淡い硬化縁を認める.

### (3) Sinus pericranii 頭蓋骨膜洞 (Fig. 4C)

静脈洞と交通性をもつ頭皮の血管が腫脹して静脈瘤を形成したものであり, 頭皮の静脈や板間静脈へ流出する. 多くは正中線上にあり, この部分の頭蓋骨は菲薄化する (Fig. 4C-a, b). 軟部腫瘍は拡張した血管であるため, 画像では著明な造影効果をともなう (Fig. 4C-c).

### (4) Pacchionian depression/Arachnoid granulation クモ膜顆粒 (Fig. 4D)

静脈洞のある正中部, 頭頂部に円形の透瞭像として正常でも認められ, イタリア人医師パキオニの名で呼ばれている. クモ膜顆粒は静脈洞内に複数あり, 髄液が静脈洞へ吸収される構造となっている. このクモ膜顆粒が拡大すると, 頭蓋骨の内板を圧迫して溝が形成され, 外側に隆起するが, 外板は保たれる.

### (5) Fibrous dysplasia 線維性異形成 (Fig. 4E)

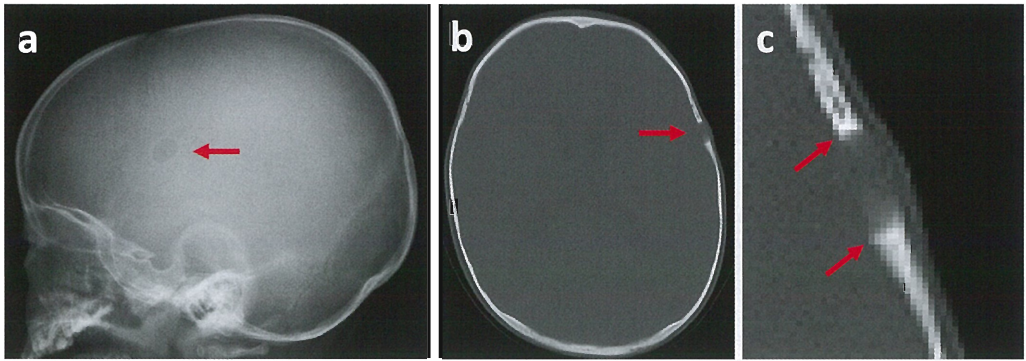
不規則な骨梁の形成をともなう線維性結合組織の増生による良性の骨発育異常であり, 慢性の経過をたどる. 病変部の状況により, 画像上はスリガラス様病変のほか, 硬化性あるいは cystic な病変が混在しさまざまな像を呈する. 本例では, 頭蓋に円形の透瞭像を認めた (Fig. 4E-a). 外板は拡張し, 内板は保たれているが菲薄化していた (Fig. 4E-b).

## 考 察

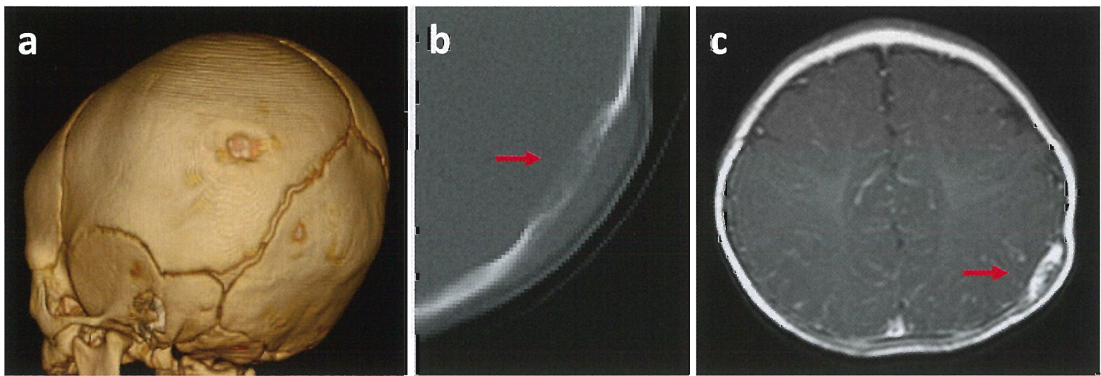
LCH の診断および治療においては, 1980 年代から前方視的な治療研究が整備され, ヨーロッパを中心とした DAL-HX83/90 治療研究<sup>8)</sup>をはじめとして, Histiocyte Society による米国を含む世界的な LCH-I, II, III 研究<sup>9)10)</sup>, および日本における 1996 年からの JLSG-96, 02 研究<sup>11)</sup>によって, 数多くの知見が示され, 次第にその多彩な病態が明らかとなりつつある. しかし, 病因や予後の予測因子, 長期予後についてはいまだ不明な点も多く, 病態に応じた治療戦略の確立が望まれる.

今回我々は, 1966~2012 年の 46 年間に経験した 117 例の LCH 症例を対象に, 臨床経過と転帰につい

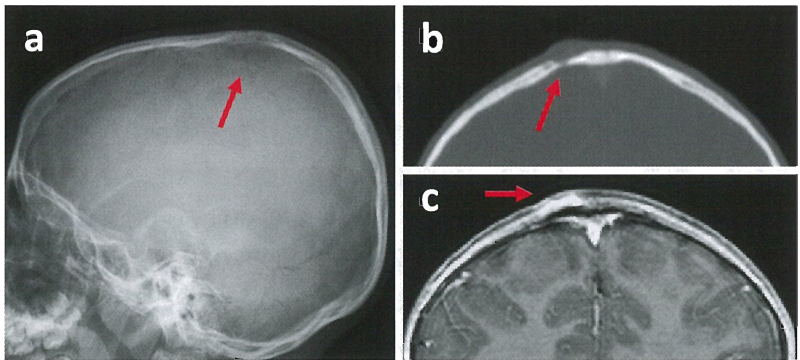




A: Dermoid cyst  
A 1-year-4-month-old boy with a cranial mass. X-ray (a) and CT scan (b) (c) showing marginal sclerosis.



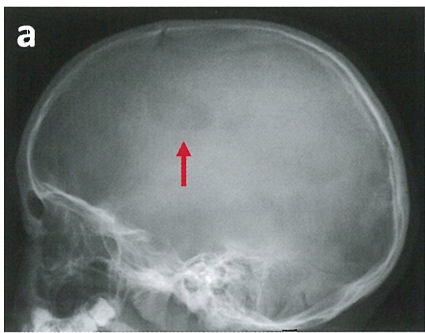
B: Infantile hemangioma  
A 4-month-old girl with a cranial mass. (a) 3-dimensional CT scan, (b) CT scan, and (c) T1-weighted MR image with gadolinium-enhancement.



C: Sinus pericranii  
A 5-year-old boy with swelling and tenderness of the scalp. (a) X-ray, (b) CT scan, and (c) T1-weighted MR image with gadolinium-enhancement.



D: Pacchionian depressions, arachnoid granulations  
An X-ray of the 11-year-old boy without symptoms.



E: Fibrous dysplasia  
A 6-year-old boy with local pain in the temporal region. (a) X-ray, (b) CT scan.



Fig. 4 Differential diagnosis of osteolytic lesions of the cranial bone

て後方視的解析を行った。治療の内容や期間は一樣ではないが、長期観察が可能であった症例の経験から、さまざまな臨床上の問題点が明らかとなった。

### 1. 臨床的特徴

LCHは、新生児から成人までどの年齢層においても発症するが、病型により発症年齢の分布には特徴的な傾向があり<sup>5)</sup>、特にMS型は乳幼児期に多いとされる(Table 1, Fig. 1)。一方、成人例では、喫煙と関連した肺病変がよく知られているが、実際には、成人の約半数は骨病変例であり、そのうちの2/3例では他臓器への浸潤を認めるとされ、小児と同様の重篤な多臓器型の報告もある<sup>12)13)</sup>。また、我々の症例においては、兄弟・家族内での発症は認めていないが、一卵性双生児の同胞のLCH発症は86%、その他の家族内発症は1%と報告されており、遺伝的要素が示唆される例がある<sup>14)</sup>。

LCHの診断においては、発症時に全身骨レントゲンやCT、MRIなどの画像診断を駆使して全身をよく評価し<sup>1)</sup>、早期に適切な病変部位からの組織生検を行い、免疫染色によってCD1aやLangerin陽性の組織球の増加を証明する<sup>1)2)5)</sup>。そして、病型ごとに適した治療を選択する必要がある。

しかし、LCHの診断に至るまでに長期間を要する例が少なくない<sup>5)</sup>。そのため、適切な治療介入が行われることなく病状が進行してしまうことがしばしば経験される。要因としては、LCHは症状や画像所見が多彩で感染症や悪性腫瘍など他のさまざまな疾患と類似点が多く鑑別が容易でないこと<sup>6)15)</sup>、稀少疾患であるため初期から鑑別疾患に挙げられる機会が乏しいことのほか<sup>5)</sup>、組織採取後にも単なる炎症性肉芽組織として扱われ、正確な病理学的評価に至らない場合があること、などが挙げられる。

我々の症例においても、発症から診断までに1年以上経過した症例を9.4%に認めた(Table 1)。このうち半数は2年以上を要しており、さらに長期間診断に至らず経過した症例も経験された。以下に主な症例の具体的な経過を挙げる。2歳から脂漏性湿疹、中耳炎を反復したMS型の症例は、4歳になり多飲多尿、難聴、ふらつきが出現した。動作や会話も緩慢となり、小児科、耳鼻科のほか地域の発達相談に通っていた。当院を紹介受診しLCHと判明した際には、肝脾腫、眼球突出、頭蓋内腫瘍、小脳変性病変が認められた。11歳発症のMS型の症例は、尿崩症と無月経、13歳から甲状腺機能低下のため小児科で診療を受けていた。14歳時に内分泌内科におい

て視床下部腫瘍、汎下垂体機能低下が判明した。16歳から頸部や前胸部の腫脹が進行した。その後17歳時に出現した皮疹について別病院の皮膚科において生検がなされ、約6年の経過でLCHと診断が確定した。19歳発症のSS-s型肺病変例は、呼吸症状の出現から数年後に尿崩症を生じた。肺組織によりLCHの診断に至るまでに9年が経過した。その後ご自身で集められた情報をもとに32歳時に当院を受診し、はじめて尿崩症治療が開始された。12歳の前頸部腫瘍の症例は、正中頸嚢胞や梨状窩瘻が疑われ穿刺排膿が試みられたが、穿刺液は透明で生検組織は炎症性肉芽と考えられた。4ヵ月後に当院を紹介受診し、同部位の再生検でLCHと診断が確定した。これら個々の症例の経験から、細分化した診療体制の問題点が明らかとなるとともに、さまざまな診療科への啓発と情報共有が重要と考える。

最も頻度の高い骨病変は、骨破壊部位にしばしば軟部腫瘍をとともうが、LCH以外にも悪性腫瘍、感染症、代謝性疾患などが鑑別に挙げられ、早期の適切な病理診断が必要となる<sup>15)</sup>。しかし、椎体病変については、椎体周囲に軟部腫瘍をとともわずに“vertebra plana”と呼ばれる圧迫骨折を呈した場合には、組織生検は容易ではない<sup>16)</sup>。Weitzmanら<sup>5)</sup>は、生検のリスクが高いと判断される際には、悪性腫瘍の可能性に注意しながら慎重な経過観察を続けることを提唱している。

### 2. 治療

LCHにおいては、病変部位と広がり、症状、経過などによって、治療方針は大きく異なる。過去の臨床研究の成果をもとに、小児LCHの臨床的な特徴と治療方針について病型毎にまとめてTable 3に示した<sup>5)</sup>。

単一臓器型の皮膚病変においては、新生児期から数ヵ月間のうちに自然治癒するcongenital self-healing LCHが知られているが、一般に外用剤や短期化学療法でコントロール可能なことが多い。しかし、乳児MS型の初期症状として皮膚病変のみがあらわれ、急速に重大臓器へ浸潤をきたして重篤となる例が経験されるため注意を要する<sup>5)</sup>。

SS-s型骨病変のうち、年長児における頭蓋骨の単発の小さな骨病変や、1椎体の溶骨性変化は、古くから好酸球形肉芽腫と称され、自然軽快が期待できる場合がある<sup>1)2)5)</sup>。しかし、CNSリスク部位の病変や骨病変から生ずる軟部腫瘍が周囲の神経や血管へ影響をきたす場合には、病変は1ヵ所であっても早期の

**Table 3** Summary of clinical features and therapeutic strategies of pediatric LCH patients\*

Subtype	Median age (years)	Therapy	Survival (%)	Reactivation (%)	Diabetes insipidus (%)
Single system (SS)					
Skin-only	0-adult	Biopsy, observation topical steroid/tacrolimus excision (small isolated nodules) chemotherapy other	100 (neonates and infants may progress to MS with risk organ involvement)	occasional report	occasional report
Unifocal bone					
Intracranial extension	5	Curettage, intralesional steroid, observation low dose radiation therapy (limited to critical organs; spinal cord, optic nerve) biopsy plus chemotherapy	100	3-12	3
Vertebra plana without mass		observation (can be carefully without a biopsy)			
Multifocal bone (SS-m)	2-5	Chemotherapy nonsteroidal anti-inflammatory drugs bisphosphonates	100	25	15
Multi system (MS)					
with risk organ involvement (liver/spleen/hematopoietic)	<2	Chemotherapy for 12 month	80	50	30-50
without risk organ involvement	4	Chemotherapy for 6-12 month	99	30-50	30-50

\*Modified from Weitzman S and Egeler RM; <sup>5)</sup>

積極的な治療介入を要する<sup>2)5)</sup>。これら SS-s 型については、生命予後は良好であるが、別部位への LCH 再燃や尿崩症発症の報告もあるため、注意深い経過観察と対応が重要である<sup>5)</sup>。

一般に、LCH においては化学療法が有効であり、SS-m 型および MS 型に対する治療としては、プレドニソロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、メトトレキサート、シタラビン、6-メルカプトプリンなどによる 6~12 ヶ月の化学療法が用いられる<sup>8)~11)</sup>。軟部腫瘍をとともなう骨病変については、治療効果が得られると軟部腫瘍は数週間で退縮し、溶骨部分の辺縁には修復過程を示す骨硬化像を認める。範囲が広く複雑な形の骨であっても、急性期に骨折など重度の変形をきたさなければ、形状記憶しているかのごとく数ヶ月から 1~2 年ほどではほとんどの形状に修復することが望める。したがって、病変部の広範な外科的切除は後の変形が問題となるため不要と考えられている<sup>1)2)5)</sup>。

また、放射線照射は、過去には骨病変や視床下部下垂体病変を含み、さまざまな部位に使用されてきた。しかし、小児に対しては成長障害やホルモン異常、二次がんが問題となるため、現在は緊急を要する病態以外においては、極力使用を避ける方向にある<sup>1)2)5)</sup>。

多発病変をとともなう LCH に対する前方視的治療

研究の成果としては、以下のような歴史的変遷があり、治療選択の基盤となっている。1983 年からの DAL-HX83/90 および Histiocyte Society による 1991 年からの LCH-I では、生存率はいずれもおおよそ 80% であったが、再燃率はエトポシドを含む強力な治療を 12 ヶ月施行した DAL-HX83/90 のほうが低い結果であった<sup>8)9)</sup>。一方、LCH-I のランダム化比較試験<sup>9)</sup>では、ビンブラスチンと比較してエトポシド単剤の有用性は生存率・再燃率ともに明らかではなかった。さらに、1996 年からの LCH-II のランダム化比較試験<sup>10)</sup>では、リスク臓器浸潤がなければ 2 歳以下の乳幼児であっても予後は良好という結果が得られた。また、初期からのエトポシド使用は二次がんの問題から回避する方向となった。一方、リスク臓器浸潤のある症例においては、治療強化および 12 ヶ月の治療期間が必要と判明した。また、これらの試験においては、予後に大きく関連する因子として、リスク臓器浸潤の有無に加え、治療開始から 6 週間目の治療初期反応性が重要であることが明らかとなった<sup>9)10)</sup>。

日本においては、1996 年から LCH 研究会による JLSG-96 治療研究が開始され、ビンクリスチン、シタラビン、プレドニンによる 7.5 ヶ月の治療が試みられた<sup>3)11)</sup>。治療反応不良例では、シクロホスファミド、ドキシソルビシンが用いられた。その結果、MS 型にお

ける生存率 94.4% という欧米の報告と比較し良好な結果を得た<sup>11)</sup>。

これらの結果をふまえ、2001 年からの LCH-III および日本における JLSG-02 では、生存率のさらなる向上を目指し、いずれも 12 ヶ月の治療期間とされ、初期 6 週間の治療への反応性によって、難治例に対しては早期の治療強化がすすめられた。それぞれの臨床試験の結果は今後示される予定であるが、救済し得た難治例が経験されている。また、これまでの臨床研究の成果により、リスク臓器とされた 4 臓器のうち、肺病変については適切な化学療法の対応により症状の改善が得られることが知られてきた。このことから、新たな LCH-IV 治療研究においては、リスク臓器は肺をのぞく肝臓、脾臓、造血器浸潤と定義されることとなった<sup>9)</sup>。

化学療法を施行した我々の 101 症例における治療内容は一様ではなく、6 週間の初期治療反応性や治療期間については比較評価困難である。しかし、MS 型の中でも、リスク臓器浸潤のない症例の生命予後は良好であった。一方、我々は 11 例の死亡を経験した (Table 2)。全て 1983 年までの症例であり、時代とともに改良された治療方法や支持療法などの因子が関連している可能性がある。しかし、10 例がリスク臓器浸潤をともなう乳幼児であり、このうち 8 例は治療中に肺浸潤が進行し、6 例で直接の死亡原因となった。肺は今後リスク臓器から除かれるとはいえず、慎重な全身管理が必要と思われる。

近年、難治例および CNS 病変に対するクラドリビンの有効性を示す報告が相次いでいるほか、造血幹細胞移植などの治療の工夫が試みられている<sup>21)</sup>。しかし、クラドリビンによる重度の免疫抑制や骨髓機能不全、骨髓異形成症候群の合併などの問題も知られており、情報の蓄積が待たれる<sup>17)</sup>。我々も、CNS 病変例および治療抵抗例の計 5 例に対しクラドリビン投与を行った。現在のところは重篤な副作用は認めていないが長期的な観察が必要と考えている。クラドリビンおよびシタラビン大量療法による salvage 治療<sup>9)</sup>が無効であった頭蓋内腫瘍をともなう治療抵抗例においては、非血縁者間臍帯血移植を施行し経過は良好である。

このように、LCH における最も適切な治療のスケジュールと期間、薬剤の組み合わせについては、まだ不明な点が多く、新たな治療研究による成果が期待される。

### 3. 再燃

LCH においては、再燃率が高いことが大きな課題である。Minkov ら<sup>18)</sup>の 360 例の報告によると、治療後に活動性病変が消失しても、多臓器型では、およそ 4 割の症例において再燃を認めるとされる。その後、再度治療が奏功しても、3 割以上の症例において 2 回目の再燃を認める。中には、複数回の再燃を生じ、小児期発症例のごく一部においては、成人となっても骨病変を反復している例が経験される。しかし、リスク臓器への再燃や再燃後の死亡はまれであり、同内容の治療が奏功することが多いことから、一般的な悪性腫瘍とは異なり、再燃を反復しても治療の強化は適当ではないとされている。ただし、再燃例では、尿崩症をはじめとする内分泌異常や CNS-ND などを含むさまざまな晩期合併症のリスクが高くなるため、注意が必要と報告されている。

我々のデータも、これらと同様の結果であった。一部には 10 年以上にわたり 10 回以上再燃を反復している症例も認められたほか、再燃まで 18 年経過した例を経験した。この症例は、小児期の骨病変反復の時期を経て一時病勢が安定した後、30 歳台になり頭蓋単発の骨病変で再燃した。

今回の後方視的解析においては、治療内容や期間はさまざまであるため比較は困難だが、発症年代別の解析では再燃率の明らかな差や改善は得られておらず、初期から系統的にプロトコル治療が行われた群においても高率に再燃を認めた。これらの結果から、再燃のリスク因子解析とともに、初期治療および再燃後の治療方法の工夫の必要性が明らかとなった。

JLSG-96 と 02 による解析では、SS-m 型においては治療期間延長による再燃抑制効果はなく、時期が後ろにずれただけと結論された<sup>19)</sup>。そのため、日本における次期 JPLSG LCH-12 リスク別臨床研究においては、SS-m 型の治療期間は 6 ヶ月に短縮されたが、ピンクリスチン増量による治療強化が試みられる。一方、欧米の LCH-IV 治療においては、再燃骨病変例に対する 2 年間という長期の治療効果について検証がなされる予定である。

### 4. 晩期合併症

LCH においては、病変部位や病態によってさまざまな晩期合併症が知られている。我々の経験と文献をあわせ主な項目を Table 4 に示す<sup>20)22)</sup>。Histiocyte Society の報告<sup>20)</sup>によると、MS 型の 71%、また SS 型症例の 24% においても、長期的な合併症が問題と



Table 4 Permanent consequences of LCH

Symptoms and findings of permanent consequences		
Central nervous system	Hypothalamic-pituitary dysfunction	Diabetes insipidus*, anterior pituitary hormone deficiency*, growth failure*
	Hypothalamic damage	Rage attacks, abnormal eating pattern (binge eating, anorexia), obesity*, temperature instability
	Neurodegenerative changes	Signal changes on MRI (cerebellum*, basal ganglia*, pons), brain atrophy
	Behavioural and psychological problems	Cognitive dysfunction*, low intelligence quotient*, short-term memory deficit*, intellectual impairment*, learning difficulty*, emotional disturbance, anxiety disorder, depression, aggressive behavior
Bone	Fractures*, vertebral collapse*, scoliosis*, asymmetry*, deformity*, tooth loss*, hearing loss*, visual disturbance*, proptosis*	
Skin	Scarring*, permanent alopecia*	
Lung	Pneumothorax*, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension	
Liver	Sclerosing cholangitis, liver failure	
Secondary malignancy	Hematological malignancies*, solid tumors	
Adverse late effects of treatment	Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head*, steroid-induced diabetes mellitus*, anthracycline-induced cardiotoxicity*	

Abbreviations; \*Symptoms experienced in our institution.

なるとされる。特に CNS に関連した晩期合併症としては、下垂体ホルモンの障害のほかにも、視床下部障害による体温調節障害や中枢性肥満などは QOL (quality of life) に関わる大きな問題である<sup>5)</sup>。欧米の報告によると、CNS-ND および認知・知的障害、精神心理面の変化なども高い頻度で経験されるとしている<sup>21) 22)</sup>。

#### 1) 尿崩症、下垂体前葉ホルモンの異常

LCH における代表的な合併症として中枢性尿崩症が挙げられる。本研究では、全体の 19.0%、MS 型においては 29.4% に尿崩症の発症を認めた。これは、欧米の他の報告と同様の高い発症頻度であった<sup>9) 10) 23) ~ 25)</sup>。視床下部下垂体部分は blood brain barrier の外に存在することから、LCH 病変を生じやすいと考えられている<sup>5)</sup>。とくに、CNS リスク部位とされる眼窩、頭蓋底、側頭骨、上顎などの骨病変例、MS 型、病勢制御が長期に困難な症例、再燃例については、尿崩症を生ずるリスクが高いとされている<sup>26) 27)</sup>。画像上、造影効果をともなう下垂体茎の腫大あるいは視床下部腫瘍を呈する例が多い<sup>26)</sup>。一方、局所の腫脹がなくとも、尿崩症を生ずると MRI-T1 強調画像において下垂体後葉の輝度が消失することが特徴的である<sup>23)</sup>。

尿崩症合併例のうち、約半数は LCH と診断される前、あるいは、LCH の診断と同時に尿崩症を発症する。残りの半数は、LCH に対する治療介入後、数年経過したのちに、晩期合併症として尿崩症を発症

する<sup>27)</sup>。日本における JLSG-96/02 治療研究での多発病変 LCH 348 例の解析<sup>28)</sup>においては、尿崩症は 43 例にみられ、診断時にすでに尿崩症を発症していた例は、55.8% を占めていた。一方、治療開始後に新たに尿崩症を発症する率は、Kaplan-Meier 法では  $7.4 \pm 1.8\%$  (5 年)、 $12.8 \pm 3.4\%$  (10 年) であった。これは、DAL-HX83/90 治療や LCH-I, II 治療による解析<sup>27) 29)</sup>よりも良好な結果であり、JLSG 治療の有効性が示唆される結果となった。今後さらなるリスク因子解析と治療法の工夫により、尿崩症発症頻度の改善が望まれる。

一般に、いったん生じた尿崩症は、その後の治療によっても改善することはまれとされている<sup>5)</sup>。一方で、ごくまれに尿崩症が改善したとする症例報告が散見される<sup>23)</sup>。しかし、報告の多くは、尿崩症の診断が水制限試験などなしに臨床症状のみでなされていること、画像上の腫大した下垂体茎の縮小をすなわち改善と表現しているなど、評価の定義に問題がある。近年、長期の維持療法後に、DDAVP の中止、および MRI-T1 強調画像における下垂体後葉の輝度回復を示した症例の報告がなされた<sup>30)</sup>。我々の部分尿崩症の治療抵抗性 MS 型の乳児例においても、3 年間の化学療法ののちに、MRI-T1 強調画像における下垂体後葉の輝度の回復が認められるようになり、さらに DDAVP 投与が不要となった<sup>28)</sup>。これらの喜ばしい症例の経験から、長期間の治療が有効な可能性があり、今後の症例の蓄積による解析が待たれる。

尿崩症症例の中には、成長ホルモンや性腺ホルモンなどの下垂体前葉障害を生ずる例がある。フランスのMS型589例の報告<sup>26)</sup>では、尿崩症は141例(24%)に、成長ホルモン分泌不全は61例(10.4%)に認められた。この61例のうち、57例は尿崩症を併発しており、尿崩症発症後に成長ホルモン分泌不全を生ずるまでの期間は、中央値で3.7年と報告している。一方、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質ホルモン、性腺刺激ホルモンの分泌障害については、さらに数年経過後に所見が明らかとなることが多いとしている。我々も、尿崩症22例のうち9例(40.9%)において下垂体前葉障害を経験し、補充療法を要した。このように、とくに尿崩症合併例においては、長期の定期的な評価が重要と考えられる。

## 2) 中枢神経変性病変

LCHの重大な晩期合併症としてCNS-NDが知られている。病変部位には病理学的にLCH細胞は認められず、CD8陽性リンパ球の浸潤や脱髄、神経細胞消失、グリオーシスなどの所見を認める<sup>31)</sup>。CNS-NDの病態は明らかではなく、paraneoplastic syndromeとする説がある<sup>31)32)</sup>。多くはLCHの診断から数年後に小脳、基底核、脳幹部などのMRI異常が次第に明らかとなり、さらに数年後から神経症状を生ずる<sup>23)32)</sup>。これまで、CNS-NDの発症頻度はLCH全体の3~5%程度と報告されてきた。しかし、年1回程度の定期的なMRI検査の重要性が強調され、積極的なフォローアップが行われるようになった結果、MRI異常が検出される例が相ついで発見されており、実際にはかなり高い頻度でCNS-NDを生じている可能性がある。とくに尿崩症のある症例においては、10年で10%の発生率<sup>27)</sup>、あるいは7割以上において経過観察中にMRIの信号異常がみられるとする報告もある<sup>23)</sup>。

治療として、 $\gamma$ グロブリンをはじめとするさまざまな試みがなされている<sup>23)33)</sup>。しかし、有効な治療法や発症の予測因子は明らかではなく、進行性であるため、LCH診療における最大の問題である。これまでの報告からは、CNSリスク部位の病変、尿崩症合併例、長期にLCHの病勢コントロールが困難な症例や再燃例については、CNS-NDのハイリスク症例と考えられている<sup>23)</sup>。

我々の施設においては、これまでCNS-ND8例を経験した。全例において、CNSリスク部位にLCH骨病変が存在し、3例で尿崩症を合併していた。また、なんらかのLCH症状出現から化学療法開始ま

でに長期間を要している症例がみられ、早期診断の重要性が示唆された。また画像変化判明時期もLCH治療終了から長期間経過後であることから、長期にわたり定期的なMRI評価を要することが判明した。

$\gamma$ グロブリン治療を続けている6例においては、これまでのところ神経症状は進行せず経過しているが、神経専門医と連携し慎重に診療を続ける必要がある。

LCHの生命予後は良好ではあるが、重篤な合併症である尿崩症さらにはCNS-NDへと進行してしまうことを防ぐためには、一刻も速いLCHの診断と適切な治療介入が重要である。今後の臨床研究の課題として、LCH症例の髄液や血液のサイトカイン・ケモカイン解析を含め、CNS合併症のリスク因子解析、CNS-NDの病態解明、さらには、適切なLCH治療法、CNS-ND判明後の対処法などについての検討が望まれる。

## 3) その他

骨格の変形や左右差、側彎など、整形外科的な問題については、成長とともに晩期合併症として明らかとなる場合が多い。とくに、3歳以前に骨病変を発症した症例では、10年後に約3割において骨格の異常症状を認めると報告されている<sup>20)</sup>。

LCHにおいては、LCH発症の前後あるいは併発して、白血病や肉腫などさまざまな腫瘍との合併が知られている<sup>20)</sup>。欧米の集計ではこれまでに約200例の報告があるが、その頻度や病態など詳細についてはまだ明らかではなく、今後の治療研究の大きな課題である。我々は1例においてLCH診断後に発症した急性リンパ性白血病(B-precursorALL)を経験した。このほかにも、重篤な治療関連合併症としてアントラサイクリンによる心筋障害を経験した。これは、再燃を繰り返す病態に対し、長期に治療強化がなされた結果であった。

このように、LCH発症後、長期間を経過したのちに生ずるさまざまな問題が明らかとなり、長期フォローアップの重要性が示された。小児期に発症し成人に達した症例の長期的な診療体制の整備も今後の課題である。

## 5. 頭蓋円形透瞭像について

LCHの骨病変においては、全身のあらゆる骨に溶骨変化を生じうる。中でも頭蓋骨は頻度が高く、顔面骨や頭蓋底を含むどの部位にも発症する。とくに頭蓋冠の円形透瞭像は最も頻度が高く特徴的だが<sup>19)</sup>、これはLCHに特異的な所見ではなく、さまざ

まな良性の病態でも認められる<sup>35)</sup>。一般にLCHでは境界明瞭で硬化縁をともしない溶骨変化を呈するが、今回鑑別を要した疾患では、骨病変部に辺縁の骨硬化像や内板の菲薄化など、緩徐な慢性の骨変化であることが示唆される所見を認め、鑑別点となった<sup>15)35)36)</sup>。ただし、LCHは臨床経過によりさまざまな像を呈しうするため、症状とあわせた慎重な解釈を要する。

今回列举した5つの病態において、解剖学的に正中線上に生ずるものとして、クモ膜顆粒が挙げられる。そのほか、sinus pericraniiも正中線上に生ずることが多いとされる。一方、小児の頭蓋骨腫瘍54病変の報告<sup>36)</sup>によると、dermoid cystが34例と最も多く、fibrous dysplasiaが5例、LCHは3例であった。古くからdermoid cystは頭蓋正中線上の部位に生ずることが多いとされてきたが、このシリーズでは、半数以上が正中以外の部位から生じており、fibrous dysplasiaも全例が正中以外であった。また、dermoid cystは診断時のサイズは2cm以下がほとんどで、2歳以下の症例が3/4を占めていた。一方、fibrous dysplasiaは2cm以上が多く、全例が5歳以上であったと報告している。その他の特徴として、dermoid cystの病理組織においては、重層扁平上皮におおわれた嚢胞壁の内部に角化物や毛嚢、脂腺などの皮膚の付属器、骨片などがみられる。この内部の成分の違いによりMRIの信号強度は異なり、造影効果が認められないことが特徴である。また、sinus pericraniiは血管腫と同様に画像上は著明な造影効果をともなうが、静脈洞と交通があるために、頭部を下げる、泣くなどで大きさが変化する例があり鑑別点となる。

確定診断は、最終的には病理組織診断によるが、良性の病態の場合には、上記のような部位および症状、画像所見などを総合的に判断することにより診断可能な場合がある。一方、骨変化と軟部腫瘍をともなう病態には、LCHのほかにも骨髓炎や白血病、肉腫、固形腫瘍の骨転移などを含む悪性腫瘍も鑑別に挙げられる<sup>15)35)36)</sup>。いずれも早急な対応が重要であることから、臨床所見や画像での判断が困難な際には、積極的に生検を行うことを早期から検討すべきである。

このように、画像診断においては、正常所見および各病態における特徴的な画像所見についての知識を持ちあわせている必要があり、放射線診断医の果たす役割は大きい。画像検査による鑑別診断の精度

を高めることにより、早期の診断と治療介入が可能となるほか、良性の病態における典型例では、生検を含めた侵襲的な検査を回避できる可能性がある。

## 結 論

LCHにおいては、多彩な臨床症状を呈するため、小児科医のみならず、外科、脳神経外科、整形外科、耳鼻科、眼科、皮膚科、歯科、内分泌科、神経科、放射線科、病理診断科など、さまざまな診療科への情報提供および各科との連携が重要である。

LCH治療の目標としては、適切な治療介入による生存率の向上、および再燃率の低下、重大な晚期合併症の回避が挙げられる。特にCNSリスク部位への再燃を防ぎ、QOLを損ねる重大な晚期合併症である尿崩症、下垂体前葉障害、さらにはCNS-NDへの進行を阻止することが最大の課題である。

今後、Histiocyte SocietyによるLCH-IV治療研究、国内ではJPLSG LCH-12臨床研究が開始され、前方視的なリスク因子解析および長期フォローアップがなされる予定である。さらなる臨床研究の整備により、稀少疾患であるLCHの病態解明とともに、早期診断と適切な治療戦略の確立、および新たな治療法の開発が望まれる。

## 謝 辞

本研究は、旧・国立小児病院および国立成育医療研究センターの内分泌科、脳神経外科、神経科、耳鼻科をはじめとする各専門診療科の多くの先生方、関連部門の協力のもとに行われたものである。

長年にわたりご指導いただきました腫瘍科医長の熊谷昌明先生に深謝申し上げます。

また、貴重なご助言を多数賜りました高砂西部病院の今宿晋作先生、自治医科大学小児科の森本哲先生に深謝致します。

利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Windebank K, Nanduri V: Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child **94**: 904-908, 2009
- 2) Ablu O, Egeler RM, Weitzman S: Langerhans cell histiocytosis. Current concepts and treatments. Cancer Treat Rev **36**: 354-359, 2010
- 3) 森本 哲, 生嶋 聡, 中井倫子ほか: Langerhans細胞組織球症. 小児診療 **68**: 1319-1326, 2005
- 4) Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al: Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood **116**: 1919-1923, 2010
- 5) Weitzman S, Egeler RM: Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. Curr Opin Pediatr

- 20: 23–29, 2008
- 6) Schmidt S, Eich G, Geoffray A et al: Extrasosseous Langerhans cell histiocytosis in children. *RadioGraphics* **28**: 707–726, 2008
- 7) 恒松由記子, 塩田曜子 : Langerhans cell histiocytosis (LCH). *小児内科* **33** : 546–547, 2001
- 8) Minkov M, Grois N, Heitger A et al: Treatment of Multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin Padiatr* **212**: 139–144, 2000
- 9) Gadner H, Grois N, Arico M et al: A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* **138**: 728–734, 2001
- 10) Gadner H, Grois N, Pötschger U et al: Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* **111**: 2556–2562, 2008
- 11) Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N et al: Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis. *Cancer* **107**: 613–619, 2006
- 12) Arico M, Girschikofsky M, Genereau T et al: Langerhans cell histiocytosis in adults: Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* **39**: 2341–2348, 2003
- 13) Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M et al: Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One* **7**: e43257, 2012
- 14) Arico M, Danesino C: Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica* **86**: 1009–1014, 2001
- 15) D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C et al: Craniofacial and intracranial manifestations of langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *Am J Roentgenol* **191**: 589–597, 2008
- 16) Garg S, Mehta S, Dormans JP: Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. *J Bone Joint Surg* **86-A**: 1740–1750, 2004
- 17) Yamada K, Yasui M, Sawada A et al: Severe persistent bone marrow failure following therapy with 2-chlorodeoxyadenosine for relapsing juvenile xanthogranuloma of the brain. *Pediatr Blood Cancer* **58**: 300–302, 2012
- 18) Minkov M, Steiner M, Pötschger U et al: Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the International LCH registry. *J Pediatr* **153**: 700–705, 2008
- 19) 森本 哲, 今村俊彦, 塩田曜子 : 「JLSG-96/02 の追跡調査報告」, 第 33 回 LCH 研究会, 東京 (2012)
- 20) Haupt R, Nanduri V, Calevo MG et al: Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late effects study group. *Pediatr Blood Cancer* **42**: 438–444, 2004
- 21) Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C et al: Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis : a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol* **21**: 2961–2967, 2003
- 22) Nanduri VR, Pritchard J, Levitt G et al: Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Cancer* **42**: 2563–2569, 2006
- 23) Grois N, Fahmer B, Arceci RJ et al: Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* **156**: 873–881, 2010
- 24) Willis B, Ablin A, Weinberg V et al: Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* **14**: 2073–2082, 1996
- 25) Donadieu J, Rolon MA, Thomas C et al: Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* **144**: 344–350, 2004
- 26) Grois N, Prayer D, Prosch H et al: Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* **43**: 59–65, 2004
- 27) Grois N, Pötschger U, Prosch H et al: Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* **46**: 228–233, 2006
- 28) Shioda Y, Adachi S, Imashuku S et al: Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. *Int J Hematol* **94**: 545–551, 2011
- 29) Grois N, Flucher-Wolfram B, Heitger A et al: Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: results from the DAL-HX 83 Study. *Med Pediatr Oncol* **24**: 248–256, 1995
- 30) Ablin O, Palmert MR: Reversal of LCH-related diabetes insipidus and reappearance of posterior pituitary bright spot with low-dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* **59**: 201–202, 2012
- 31) Grois N, Prayer D, Prosch H et al: Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* **128**: 829–838, 2005
- 32) van der Knaap MS, Arts WF, Garbern JY et al: Cerebellar leukoencephalopathy : most likely histiocytosis-related. *Neurology* **71**: 1361–1367, 2008
- 33) Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R et al: Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. *Haematologica* **93**: 615–618, 2008
- 34) Haupt R, Nanduri V: Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: Histiocyte Society-Late effects study group. Histiocyte Society 27<sup>th</sup> annual meeting, Austria, 2011
- 35) Yalçın O, Yildirim T, Kizilkiliç O et al: CT and MRI findings in calvarial non-infectious lesions. *Diagn Interv Radiol* **13**: 68–74, 2007
- 36) Hayden Gepart MG, Colglazier E, Paulk KL et al: Primary pediatric skull tumors. *Pediatr Neurosurg* **47**: 198–203, 2011