

201415060A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成27(2015)年4月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

## Erdheim-Chester 病に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成27(2015)年4月

## 目 次

I. 総括研究報告書		
研究総括		
Erdheim-Chester 病に関する調査研究	黒川 峰夫 .....	5
II. 分担研究報告書		
1. Erdheim-Chester 病に関する調査研究		
	片山 一朗 .....	39
2. Erdheim-Chester 病の肺病変について		
	小倉 高志 .....	41
3. 希少疾患領域の研究デザインに関する研究		
	齋藤 明子 .....	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		47
IV. 研究成果の刊行物・別刷		53

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」総括研究報告書

研究総括

研究代表者：黒川 峰夫

（東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科教授）

研究要旨

エルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease ; ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型のまれな疾患である。本研究では国内で初めて診療科横断的に ECD 症例を集積し、疫学的なデータをまとめ、本邦における ECD 診療の実態を把握した。その結果、国内で 71 例の ECD 症例を確認することができた。この症例数は現時点までの ECD に関する報告の中でも世界最高と考えられる。また、臨床情報の解析により、予後不良因子として中枢神経病変、循環器病変、消化器病変を、予後良好因子として骨病変を同定することができた。また、検体が保管されており、今後の解析が可能である ECD 症例を 11 例確認することができた。得られたデータは発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立や治療指針の作成を行うために有用であると考えられた。

分担研究者

黒川峰夫 東京大学・血液・腫瘍内科 教授  
片山一朗 大阪大学医学部付属病院・皮膚科  
小倉高志 神奈川県立循環器呼吸器病センター・呼吸器内科  
齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター・臨床疫学

累積で 500 例程度の報告がなされている。2013 年 10 月には「the first international medical symposium for ECD」が米国サンディエゴにて開催され、世界的に研究が進められている。診断基準についてはフランスの haroche らが提唱していたものが世界的に認識され、他の組織球症と鑑別困難であったものも ECD と診断されるようになってきており、今後の報告数の増加が予測される。

A. 研究目的

エルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease ; 以下 ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型である。1930 年に過増殖性黄色肉芽腫性浸潤(lipoidgranulomatosis)として 2 例が報告されたのを初めとして、1972 年に広範な全身の病変と典型的な画像所見を有する疾患として ECD の名が提唱されて現在に至っている。比較的稀な疾患であり 2004 年の時点で報告数は世界で 100 例にも満たなかったが、ここ 10 年ほどで認知度が上昇したことにより報告数が徐々に増加し、

組織球(histocyte)とは結合組織や臓器の組織内に認められる血管外細胞であり、遊走性および貪食性をもつ単球系の白血球の一種である。組織球症(histiocytosis)とはこの組織球の増殖と臓器への局所的もしくはびまん性の浸潤を特徴とする複数の希少疾患の総称である。分類は複雑であり、これまでにいくつかの分類方法が提唱されているが、代表的なものは WHO, Histiocyte Society から提唱されたものである。ここから 87 年に提唱された分類では、組織球症をランゲルハンス細胞由来のもの、非ランゲルハンス細胞由来のもの、悪性のもの、の 3 種類に分類しており、また 97 年に改定された分類では組織球症を樹状細胞由来のもの

の、マクロファージ由来のもの、悪性のもの、の3種類に分類している。これらの分類に照らすと、ECDは非ランゲルハンス細胞性、樹状細胞由来の組織球症に分類される。非ランゲルハンス細胞性組織球症は症状に合わせてさらに細かく分類される。すなわち、皮膚症状を主体とするもの、皮膚症状に加えて1臓器に症状を呈するもの、全身症状を主体とするものの3種類であり、ECDはこのうち全身症状を主体とするものに分類される。組織球症、および非ランゲルハンス細胞性組織球症の分類を表2、表3に示す。

ECDの浸潤臓器や症状は極めて多岐に渡る。中でも診断基準にある骨病変はほぼ必発と言われており、また関節痛、骨痛などの骨症状は症例のおよそ半数程度に見られると報告されている。それ以外の代表的な症状としては尿崩症、眼球突出、黄色板腫、中枢神経症状などが挙げられ、これらは患者の2割から半数に出現すると言われる。その他にも、腎周囲の線維化症状や、腎性高血圧、水腎症、腎不全、肺線維症、下垂体機能低下症などを引き起こす。患者は症状に合わせて血液内科、整形外科、神経内科、眼科、内分泌内科など様々な診療科を受診し、個々の診療科が独自に治療に当たることが多いことや、その稀少さや診断の困難さもあって発症から診断までに数ヶ月から数年を要することもまれではない。発症要因は不明であり、組織球の増殖が腫瘍性のもなのか、非腫瘍性・反応性のもなのかは長い間定まっていなかったが、近年になりECD患者に癌遺伝子の変異が認められるとの報告がなされるようになった。遺伝子変異の代表的なものとしてBRAF変異が半数程度に認められるほか、NRAS変異、PIK3CA変異などが報告されている。2014年12月に開かれた第56回米国血液学会議(ASH 2014)では、ECD患者において新たにMAP2K1・MAPK9などのMAPK pathwayに遺伝子変異が同定されたことが報告され、これらが原因の腫瘍性疾患と見る傾向が強くなってきているが、これらの遺伝子

変異がもたらす発症機序に関しては不明のままである。治療に関しても長い間エビデンスのある薬剤が存在せず、類似疾患であるランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell histiocytosis; 以下LCH)に準じて副腎皮質ステロイドやシタラビン(Cytarabine; 以下Ara-C)、ビンクリスチン(Vincristine; 以下VCR)などによる治療が行われていたが、多くの場合で一時的に症状を抑えるのみであった。最近になってインターフェロンアルファ(IFN $\alpha$ )や、BRAF阻害剤であるベムラフェニブ(Vemurafenib)の有効性を示す報告がなされるようになってきているが、そのうち多くが少数例の使用経験に留まっており、標準的治療は確立されていない。ECDの予後は不良であり、過去の報告では6割の患者が診断から32ヶ月以内に死亡する、あるいは3年生存率は50%程度、などと言われていた。上記の治療薬の使用が広まるに従いECDの予後は改善が見込まれるものの、大規模な検討はなされていないのが現状である。

このようにECDについては不明な点が多く残されているが、まとまった疫学的研究は一部で報告されているのみであり、また国内においては個々の施設から症例報告がなされているのみである。そこで、本研究では国内で初めて診療科横断的にECD症例を集積し、有病率や臨床症状、病変部位別の頻度等の基礎的なデータをまとめ、本邦におけるECD診療の実態を把握することを目的とした。得られたデータより発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立、治療指針の作成を行い、ECD患者の診断及び治療の一助とすることが最終的な目標である。

また、本疫学調査で集積した症例のうち、検体が保管されており、かつ同意が得られるものについては、今後保存検体を集積してECDの病態と関連があると言われていた遺伝子変異についての解析を行っていく予定である。本疫学調査では同時に今後利用可能な検体数を把握するための調査も同時に行った。さらに、遺伝子変異検索の為の

系を確立したためそれについても本論文で触れる。

## B. 研究方法

### B-1 疫学研究の方法

本研究は世界的にも報告が稀な疾患を対象としており、単一の施設だけでは十分な症例数の集積は見込めない。そのため本邦に広く協力を求めて調査を行うことが必要と考えられた。そこで、まず本疾患の頻度や臨床背景を調べるために症例登録システムを作成し、二段階に分けて調査を行うこととした。そこで本研究では、多施設共同後方視的調査研究として日本全国の主要な施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科等 ECD の診療に携わる頻度が比較的高い部局を中心として診療科横断的に幅広く ECD 診療経験の有無を問う一次調査を行った。また、各施設の病理部に対しても ECD 診断経験の有無を問う予備調査を行った。これらにより日本国内における症例の概数を予測した。なお、一次調査、予備調査を行う施設の定義については、以下のように定めた。

#### 一次調査

- ・血液内科：「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の血液内科
- ・呼吸器科：「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の呼吸器科
- ・皮膚科：「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の皮膚科
- ・整形外科：「骨軟部肉腫治療研究会」の構成組織の整形外科、「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の整形外科、「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の整形外科、「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の整形外科

#### 予備調査

- ・病理部：「骨軟部肉腫治療研究会」の構成組織の病理部、「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修

施設の病理部、「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の病理部、「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の病理部

#### 二次調査

一次調査、予備調査において ECD 症例の診療・診断の経験があるとの回答が得られた施設・部局、さらに国内で ECD に関する症例報告を行っている施設に対してより詳細な臨床情報を得るために二次調査を行った。

二次調査では、各研究協力者にそれぞれの ECD 症例について具体的な患者背景、症状、病理所見、これまでの治療内容と反応性、転帰等を調査・記載を依頼した。調査する臨床情報に個人情報を含めず臨床情報は連結可能匿名化した上で対応表は各施設の研究責任者が保管し、経過情報は定期的に更新するものとした。また、臨床情報の保存及び解析は研究代表者の施設にて行った。

症例報告システムについて以下にまとめた。

### B-2 症例登録システム

- (a) 東京大学医学部附属病院の事務局より、各施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科へと ECD 診療経験の有無、研究への協力の有無を問う「一次調査票」を郵送する。病理部に対しては ECD 診断経験の有無と、患者の主担当科、可能ならば主治医名を問う「予備調査票」を郵送する。
- (b) 「一次調査票」「予備調査票」記入後、各施設より事務局へ FAX もしくは郵送で返送する。
- (c) 一次調査票、予備調査票の結果、ECD 診療経験があり、かつ研究への協力が得られる施設に対して「二次調査票」を郵送する。また、予備調査票で得られた情報を元に ECD 診療経験がある施設の主担当科に対しても「二次調査票」を送付し調査を依頼する。「二次調査票」では各々の症例についての詳しい情報を収集する。

(d) 「二次調査票」記入後、各施設より事務局へ郵送する。

(e) 受け取った「二次調査票」を事務局で保管し、データの解析を行う。

### B-3 研究の対象

本研究の調査対象は研究班及び研究に協力する施設において 2000 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日の間に ECD と診断された患者としたが、調査の過程において 2000 年 3 月以前に診断された症例が複数見られたため、これらも統計解析の対象とした。本調査で収集したデータは患者の年齢、性別などの基本的情報や、症状、所見、治療内容とその反応性などの診療記録である。なお、二次調査の際に将来計画される遺伝子研究のための検体提供への協力の有無も確認した。目標症例数はおおよそ年間約 100 例、研究期間合計約 300 名とした。300 例の内訳は東大の症例 50 例、他施設の症例 250 例としたが、本研究は本邦における ECD の症例数を明らかにすることも目的に含んでいるため、この数は適宜調整するものとした。

#### 研究対象となる資料(試料)等

##### 1: 一次調査 (添付資料 1)

内容は次の通りである。

ECD と診断された患者の有無、有の場合はその人数、調査研究協力の可否

##### 2: 予備調査 (添付資料 2)

内容は次のとおりである。

ECD と診断された症例の有無、有の場合はその人数、主担当科、可能な場合は主治医の名前

##### 3: 二次調査 (添付資料 3)

内容は次の通りである。

匿名化 ID(各患者に対し、本研究における医療機関毎の通し番号を割り振ったもの)、患者背景(性別、生年月、既往歴、家族歴)、診療録情報(初発症状、

初診時期、受診契機、診断確定時期、診断確定した診療科、診断の根拠となった病理組織、病変の見られた臓器、症状、身体所見、検査所見、治療の種類や投与量、投与期間などの治療内容、治療に対する反応性、転帰)など。これらの臨床情報に加え、今後行う予定の遺伝子研究への参加の可否も調査した。

### B-4 収集された臨床情報の解析

二次調査によって得られた情報を元に、本邦における ECD 症例の男女比、年齢中央値などの疫学的データの解析、実際に行われている治療及びその反応性、予後などの疫学的情報をまとめた。また、本邦で過去に報告された ECD 症例を調査し、これらから得られた情報を加えて検討を行った。二次調査にて情報が得られた症例 29 例、既報より情報が得られた症例 42 例に対し、生存曲線を overall survival(OS)について Kaplan-Meier 法を用いて描いた。2 群間の生存曲線の有意差は log-rank 検定によって行った。また、Cox の比例ハザードモデルを用いてイベント(死亡)の有無を目的変数、各臓器病変の有無を説明変数として有意な変数を同定した。全ての検定は両側検定で P 値が 0.05 未満で統計学的に有意と判断した。統計分析には JMP 11.0.0(SAS institute)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の審査と承認(承認番号 10502、平成 26 年 6 月 30 日承認、平成 26 年 8 月 25 日修正承認)を得た上で、人権擁護上の配慮をもって行っている。また、ECD の遺伝子研究ではヒトゲノムを用いるため、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会において審査中である(平成 27 年 3 月 5 日現在、審査番号 G10056)。倫理委員会の承認を得た上で、人権擁護上の配慮をもって行う予定である。倫理支援は赤林朗教授を委員長とする「医学系研究科倫理委員会」が対応し、研究計画と

説明同意文書のチェックや実地調査等を行っている。臨床試験は山崎力教授をセンター長とする「臨床研究支援センター」が対応し、プロトコルと説明同意文書のチェックや体制整備及び規制対応を行っている。これらは連携して基礎から臨床までの一貫した支援体制を構築しており、倫理審査委員会、ゲノム審査委員会等の委員会の運営支援を行っている。各委員会は外部機関からの倫理申請も受け付けており、個人情報保護に関しても所内で規定を設けている。以上のような対応により、研究対象者の人権に配慮し、同意撤回の自由を保護し、それによる不利を受けないことを保証する。インフォームド・コンセントに関して、本研究は「文部科学省・厚生労働省疫学研究に関する倫理指針」の第3-1-(2)-②イ「人体から採取された資料を用いない場合」に位置づけられるため、研究対象者からインフォームドコンセント(IC)を受けることを必ずしも要しないとされている。ただし、本研究の目的を含む研究の実施について必要な情報をホームページに公開し、必要に応じて研究への参加を拒否できるようにしている。

ホームページアドレス

[http://www.u-tokyo-hemat.com/research\\_rinsyuu.html#Erdheim](http://www.u-tokyo-hemat.com/research_rinsyuu.html#Erdheim)

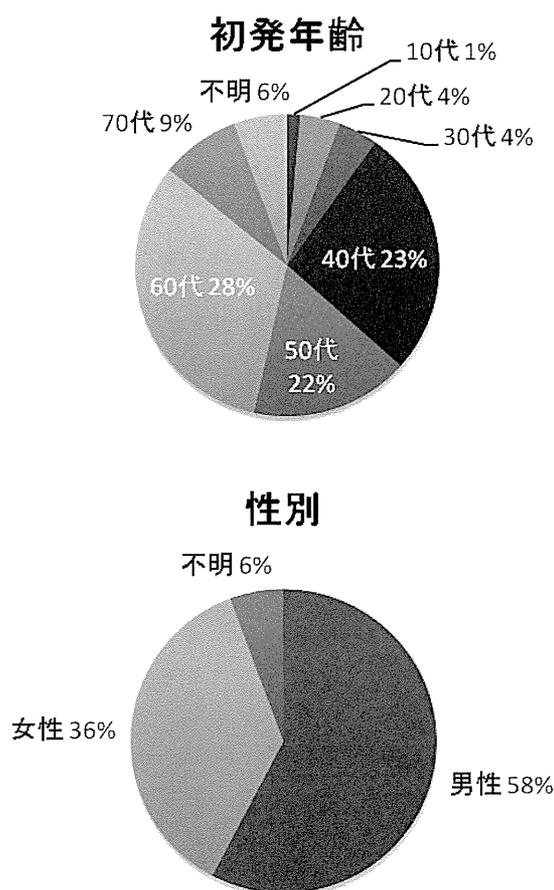
## C. 研究結果

### C-1 一次調査及び予備調査

一次調査 2835 部局、予備調査 1015 部局、合計 3850 部局に対して調査を行い、そのうちそれぞれ 1568 部局、437 部局、合計 2005 部局(52%)より回答を得た。このうち ECD 症例の診療経験があると回答したのは 33 部局(1.6%)だった。また、国内で過去に報告された ECD 症例の調査を行ったところ、英文報告 15 例、和文報告 9 例、学会発表のみの症例が 18 例、院内臨床病理検討会 (clinical-pathological conference : CPC) のみが

2 例の計 44 例であった。これらのうち重複した症例を除いて計 71 例の ECD 及び ECD 疑い症例を同定することができた。これらの症例の年代、性別、担当科で分類したものを図 1 に示す。

図 1



### C-2 二次調査

これら計 71 症例に対して症例毎の詳細な臨床情報と検体提供の可否について問う二次調査を行った。その結果、29 症例(41%)の詳細な情報が得られた。

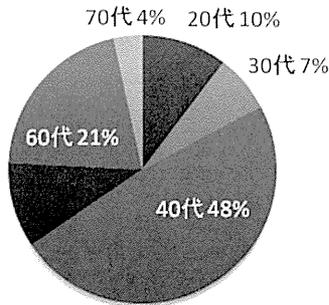
#### C-2-1 二次調査症例の臨床情報

二次調査で情報が得られた 29 例について、初発時の年齢の中央値は 46 歳(25-76)、男性で 46 歳(28-68)、女性で 44 歳(25-76)であった。症例のうち男性は 18 例(62%)、女性 11 例(38%)であった(図 2)。診断時期は 2000 年以前が 5 例(17%)、残り 24

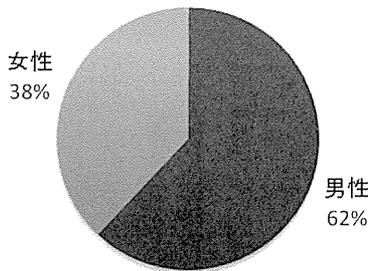
例(83%)は 2000 年以降であった。

図 2

初発年齢



性別

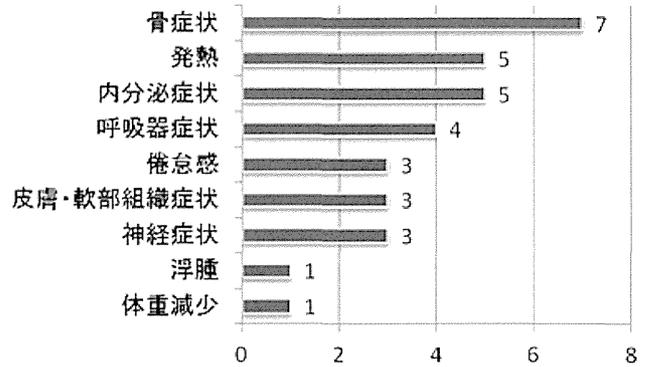


初発症状としては発熱・全身倦怠感などの全身症状を呈した者が 10 例(34%)、骨痛・関節痛などの整形外科領域の骨症状を呈した者が 7 例(24%)、黄色腫、皮下腫瘤などの皮膚・軟部組織の症状を呈したものが 3 例(10%)、尿崩症・甲状腺機能低下症などの内分泌症状を呈した者が 5 例(17%)、めまいや視力低下などの神経症状を呈した者が 3 例(10%)、呼吸困難感などの呼吸器症状を呈した者が 4 例(14%)であった(図 3)。

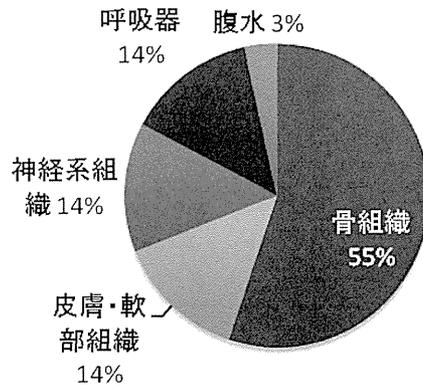
確定診断の根拠となった臓器は骨組織が最も多く 16 例(55%)、眼窩内腫瘍、脳腫瘍などの神経系臓器が 4 例(14%)、皮膚・軟部組織が 4 例(14%)、呼吸器が 4 例(14%)、腹水により診断されたのが 1 例(3%)であり、偶発的に発見された 2 例、剖検にて発見された 1 例を除くと、発症から診断までの期間の中央値は 1 年 10 カ月であった(図 3)。

図 3

初発症状

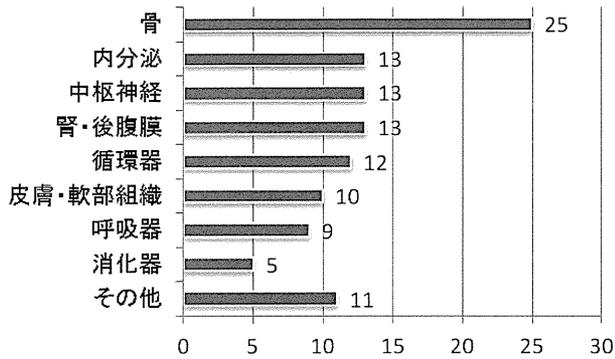


診断根拠臓器



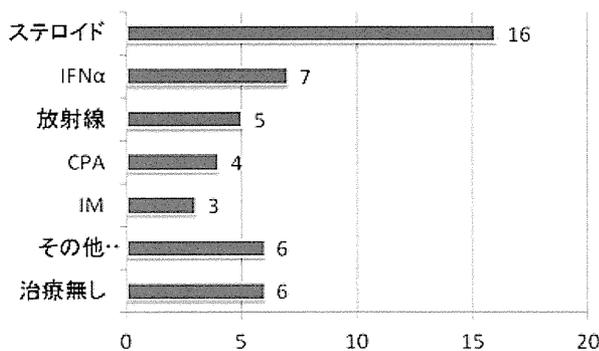
ECD は報告例の半数に多臓器病変が認められると言われているが、実際に本研究では調査対象となった 29 例中 25 例(86%)が複数の臓器に渡って ECD の病変を認めていた。骨への浸潤が 25 例(86%)、中枢神経への浸潤が 13 例(45%)、内分泌組織への浸潤が 13 例(45%)、腎・後腹膜への浸潤が 13 例(45%)、循環器への浸潤が 12 例(41%)、皮膚・軟部組織への浸潤が 10 例(34%)、呼吸器への浸潤が 9 例(31%)、消化器への浸潤が 5 例(17%)に見られた。その他に、歯肉、声帯、乳房、精巣、末梢血管などへの浸潤が見られた(図 4)。浸潤の有無は組織検査による検出、症状・画像所見の出現により判断した。

図 4  
浸潤臓器



ECD に対しての積極的治療は 23 例(79%)に行われており、その内容は副腎皮質ステロイド単剤が 16 例(55%)、IFN $\alpha$  が 7 例(24%)、放射線治療 5 例(17%)、シクロフォスファミド(cyclophosphamide ; CPA)が 4 例(14%)、イマチニブ(Imatinib mesilate ; IM)が 3 例(10%)の他、エトポシド(Etoposide ; 以下 VP-16)、クラドリビン(Cladribine ; 以下 2-CdA)、メトトレキサート(Methotrexate ; MTX)、シクロスポリン(cyclosporin ; 以下 CyA)などの化学療法が 1 例ずつであった(図 5)。また、副腎皮質ステロイドに対しては 16 例中 11 例(69%)が、IFN $\alpha$  に対しては 7 例中 6 例(86%)が、放射線治療に対しては 5 例中 5 例(100%)が、それぞれ病変の縮小や症状の改善など何らかの反応を示していた。

図 5  
治療内容



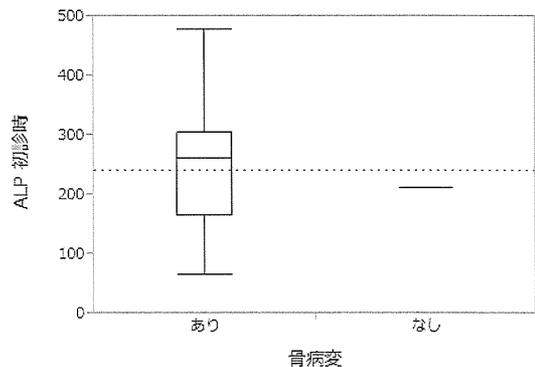
支持療法としては、骨病変の見られた 25 例中 8 例(32%)がビスフォスフォネートを使用していた。骨症状の見られた 14 例中 3 例(21%)が強オピオイド鎮痛薬による疼痛管理を、3 例(21%)が非オピオイド鎮痛薬による管理を受けていた。

二次調査症例の 1 年生存率、5 年生存率はそれぞれ 93%、75%だった。二次調査症例のうち 11 例(38%)は調査時点で既に死亡しており、そのうち 4 例(36%)には剖検が行われた。それぞれ死因は腎不全、不整脈、髄膜腫瘍、心不全であった。発症から死亡までの期間は 3 カ月から 14 年 7 カ月と幅があった。既往歴については、LCH との合併例が 1 例(3%)、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome ; MDS)が 1 例(3%)、腎細胞癌が 1 例(3%)、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus ; SLE)が 1 例(3%)、シェーグレン症候群(Sjogren syndrome ; SS)が 1 例(3%)に見られた。また、BRAF 変異検査がすでに実施されていたのは 2 例で、そのうち 2 例とも(100%)が陽性であった。

#### C-2-2 血液検査所見

初診時の血液検査データが判明している 22 症例について骨病変・骨症状の有無によるアルカリフォスファターゼ(Alkaline Phosphatase : ALP)の値の差を検討したところ、骨病変の有無では ALP に有意な差は認められなかった(図 6)。

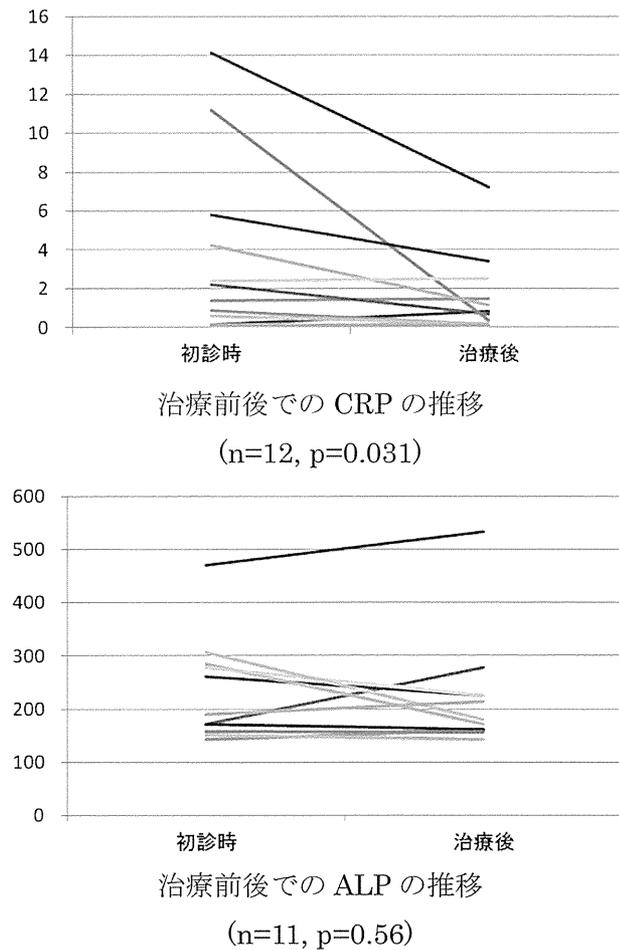
図 6



n=22, p=0.77

また、症状や画像検査所見などの改善を示した症例のうち、治療前後の血液データが確認できた症例に対して血液データを比較したところ、CRPは治療後に有意に低下していたがALPに関しては治療前後で有意な差は認められなかった(図7)。

図7



### C-2-3 生存解析

二次調査症例、および既報から情報を得た13症例を加えた全症例を対象にOSについてKaplan-Meier法を用いて解析した。二次調査を行った症例では中枢神経病変を有する症例(図8、p=0.0048)、循環器病変を有する症例(図9、p=0.00050)、消化器病変を有する症例(図10、p=0.0038)において有意に生命予後が悪かった。

図8 (中枢神経病変)

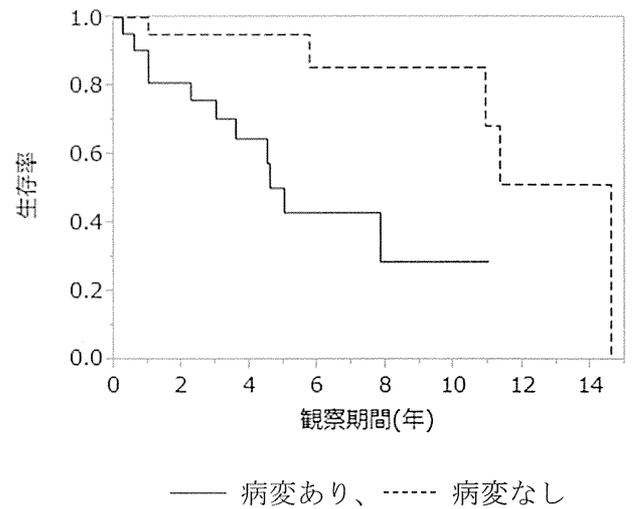


図9 循環器病変)

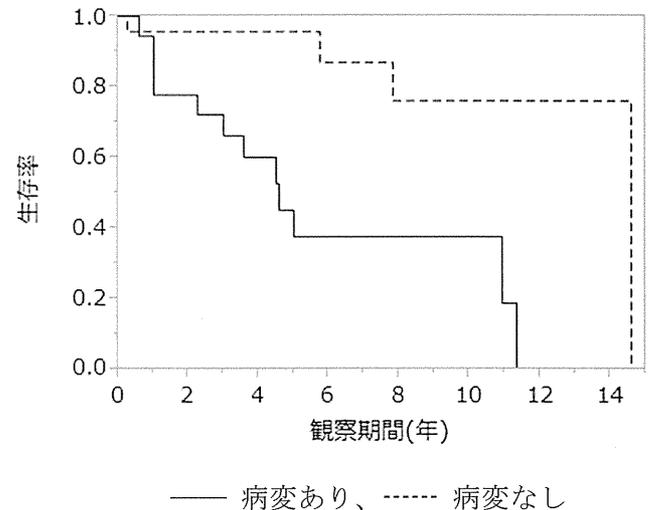


図10 消化器病変)

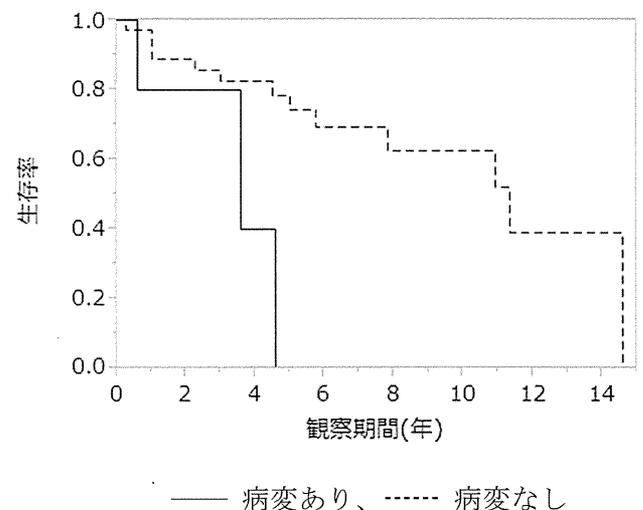
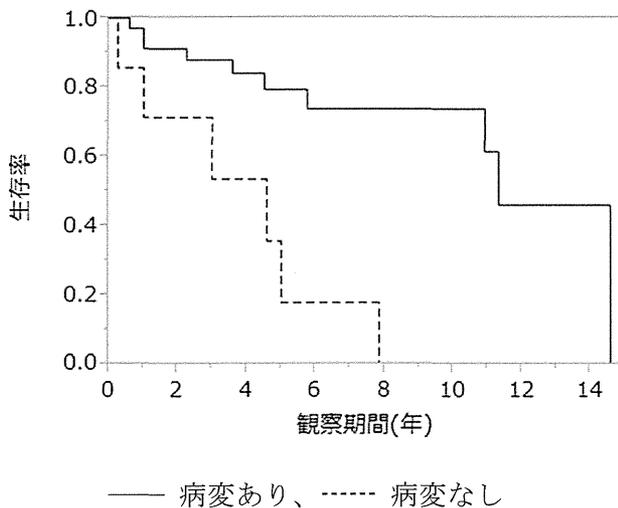


図 11 (骨病変)



一方で、骨病変を有する症例は骨病変を有さない症例と比較して有意に生命予後が良かった(図 11、 $p=0.00040$ )。骨病変は病変のある症例の方がより生命予後が良いという他の病変とは対照的な結果となった。そこで、骨病変が存在する方が早期に症状が出現して発症から受診や診断までの時間が短縮されるのではないかと考え、この仮説を確かめるために、目的変数を発症から診断までの期間、説明変数を骨病変の有無として二変量の関係を検定したが、骨病変の有無による発症から受診までの期間に有意な差は認められなかった( $p=0.75$ )。また、初発年齢が 50 歳以下の症例では 50 歳以降で発症した症例に比べて予後良かったが、性別( $p=0.74$ )、LCH 合併の有無(0.56)、IFN  $\alpha$  による治療の有無( $p=0.27$ )、副腎皮質ステロイドによる治療の有無( $p=0.76$ )、その他の抗癌剤の投与の有無( $p=0.34$ )、放射線照射の有無( $p=0.35$ )では予後に有意な差は見られなかった。

全症例の 1 年生存率、5 年生存率はそれぞれ 88%、69% だった。全症例のうち 16 例(38%)は調査時点もしくは報告時点で既に死亡しており、剖検は 8 例に施行されていた。既報の症例の死因は判明している限りで心不全 3 例、肺炎 1 例であった。既往歴としては LCH との合併例が既報に 1 例あり、全体としては 2 例(5%)であった。既報では BRAF

変異を報告するものは無かった。各浸潤臓器の病変のうち、循環器病変、内分泌病変、腎・後腹膜病変は併発する傾向が見られた。なお、今回の調査では症例の診断については各施設の判断による。6 割の症例で診断基準である CD68+, CD1a- を満たしており、それ以外の症例は泡沫組織球や Touton 型巨細胞など ECD に特徴的な病理像から診断を下していた。

#### C-2-4 検体提供について

2015 年 3 月現在、当大学に保管されている検体が 5 例、他院より検体提供の賛同が得られたものが 6 例、合計 11 例の検体を確認した。

### D. 考察

#### D-1 本疫学調査について

ECD は非ランゲルハンス細胞性の組織球が骨組織をはじめとして全身の臓器に浸潤する組織球症の 1 型であり、稀な疾患のためこれまで本邦ではまとまった調査が行われておらず、症例数や年齢分布などの基本的な情報さえも明らかでなかった。国内ではこれまでに英文・和文合わせて 25 症例が論文の形で報告されているが、大規模な全国調査を行ったのは本研究が初めてである。今回、全国の施設を対象に調査を行うことで、71 例と本邦における ECD 症例の概数を明らかにすることができた。先ほどの報告数と照らし合わせると、約 3 分の 2 が未報告であった。また、既報には剖検にて診断がついた症例も散見されており、このことから ECD 症例は現在 500 例程度しか報告されていないが、実際の患者数はこれよりもはるかに多いことが予想された。

また、今回の疫学調査の一次調査の回答率は 52%、さらに二次調査まで進んだのは 71 例中 29 例(41%)であり、二次調査については現在も症例集積中である。本邦における疫学調査の参加率は 6 割程度とされているが、本研究と同様に特定の疾

患者を対象とした、過去の全国疫学調査での回答率は3割から7割とその幅は広い。このことから、本研究の回収率は決して低くはなく、本邦におけるECD診療の実態を推測することは十分可能であると考へた。

本研究は国内で最初に行われた大規模な調査研究であるが、海外においては調査研究が進んでおり、2014年には国際雑誌Bloodにその研究結果が報告されている。本考察ではこの論文を元に、海外での研究結果との比較を行いつつ検討を行う。

#### D-2 ECDの疫学について

過去の疫学調査からECDは主に40代～80代で発症し、男女比は1～3:1とする報告が多く、Bloodでも40～70歳での診断が多くを占め、男性が73%を占めるとしている。本調査でも症例の年齢中央値は40代であり、患者の75%は40代から60代が占めており、また男女比は1.2:1と概ねこれを裏付ける結果であった。小児ECDは非常にまれとされており、本邦においても初発年齢が10代であったのは1例のみであった。LCHとの合併はBloodにおいては約12%とされているが、本調査でも5%程度と少数に留まっている。5年生存率は二次調査症例で75%、全症例では68%と既報と比較して優れており、特に二次調査症例で予後が良くなっている。各症例の発症時期を比較すると、最初に調査対象として定めた2000年以降に発症した症例は、二次調査症例では29例のうち24例(83%)、全症例では42例のうち31例(74%)と、二次調査症例において比較的最近に診断した症例が多くなっている。このことから、二次調査症例の患者が発症及び診断された時期にはすでに報告数が増加しており、かつ治療方針が定まりつつあったため、診断から治療選択までの流れが円滑であったからではないかと考へた。既報の症例はIFN $\alpha$ や副腎皮質ステロイド以外にもCPA、MTX、VCR、Ara-Cなどの治療が少数例に試みられており、報告が少なかった時代の試行錯誤が見て

取れる。しかし二次調査症例ではIFN $\alpha$ によって症状の改善、病変の縮小などの一定の反応は見られたものの(7例中6例、86%)、治療による生命予後の改善は統計学的に認められなかった。IFN $\alpha$ は副作用も多く、本調査でも1例が副作用のため開始後1週間程度で中止を余儀なくされており、二次調査症例で7例、全症例でも9例と使用例が2割程度にとどまっている。これは十分な症例数とは言い難く、有意差がみられなかった原因と考へられた。今後の症例数の蓄積と更なる観察期間を要する。また本研究の限界として、観察期間はIFN $\alpha$ 使用開始ではなく初発を起点としていることも解析に影響を与えたと考へられ、今後の前向き試験などより適切な形での検討が必要と考へられる。IFN $\alpha$ と同様に、副腎皮質ステロイド(20例中13例、65%)や放射線治療(5例中5例、100%)も一定の症状改善効果は示したものの、生命予後の改善にはつながらなかった。

ECDの浸潤臓器は極めて多岐に渡る。本調査でECDの病変が1臓器に限定されている症例は5例であり、全て骨病変のみを認めている症例であった。既報では骨外病変を有するのは半数程度と報告されているが、本調査においては42症例中37例と8割以上が骨外病変を有しており、実際の骨外病変の有症率は既報と比較して高いのではないかと考へられる。これは近年になりPETなどの画像診断が進歩し、より詳細に病変が検出できるようになったことが影響していると思われる。また、ECDに多くみられる症状として骨症状、尿崩症、中枢神経症状、黄色腫などが報告されているが、本研究ではそれら以外にも発熱・倦怠感がそれぞれ3割に、不整脈・心不全などの循環器症状が2～3割に認められた。内分泌症状としては既報通り尿崩症が多く見られたが、本調査ではそれ以外に甲状腺機能低下症が2例に見られた。そのうちの1例は特発性甲状腺機能低下症として治療されていたものが後方視的にECDの一症状であったと判明した症例であった。もう一例においても

ECD の初期症状を見ていたものである可能性があると考えられる。

ECD 症例の血液検査に関しては、炎症反応が上昇する以外には特徴的な所見は分かっていない。今回の調査でも、骨病変・骨症状の有無や治療前後での ALP の有意な変化は見られず、病変のマーカーや治療効果の指標にはならないと考えられた。CRP については、Blood では診断時に約 80% の患者で上昇を認めており、治療効果のモニタリングに有用であるとされている。本研究では、症状や画像所見などの改善を示した症例においては治療前後で有意に低下するという結果であったが、個々の症例を見てみると一定の治療効果があったにも関わらず CRP は変化が見られない、もしくは上昇している症例も見られており、治療効果を判断する指標の一つになりうるものの、過信はできないと考えられた。

ECD には BRAF V600E 変異が半数以上に見られることが報告されており、Blood ではその割合は 38~68% とされている。また、感度が十分な検査法であれば 100% 近くに陽性となるという報告も存在する。倫理審査委員会の承認が得られた後に、本研究でも BRAF や NRAS、PIK3CA など既報の遺伝子変異の有無を確認し、予後との関連について検討する。

### D-3 ECD の病態

ECD の etiology に関してはいまだ解明されておらず、以前は腫瘍性の疾患であるとする報告と、反応性の疾患であるとする報告と両方がなされ、結論は出ていなかった。近年になり BRAF 遺伝子変異が半数以上に見られること、それ以外にも NRAS、PIK3CA などの遺伝子変異が存在することが報告され、また 2014 年 12 月に開かれた第 56 回米国血液学会議 (ASH 2014) では MAP2K1・MAPK9 などの遺伝子変異が報告されており、腫瘍性の疾患と考える傾向が強くなっている。本調査では対象症例のほとんどが ECD と各遺伝子変

異の関係について報じられる以前の症例であったため、BRAF 変異の検査そのものが行われていないことが多かった。本研究で確認した 42 症例のうち、BRAF 変異を調べられていたのはわずか 2 例であり、2 例とも陽性であった。また、SLE が 1 例、SS が 1 例と計 2 症例に自己免疫疾患との併発が見られ、免疫異常との関連を示唆するものと予想された。

### D-4 ECD の症状及び所見

ECD の症状及び所見は非常に多岐にわたる。Blood の報告では、中枢神経症状が約 50%、骨痛が約 50%、黄色腫が 30% 弱、眼球突出が 30% 弱、尿崩症が約 25% に見られている。国内においては中枢神経症状が 40~50%、骨痛が約 45%、黄色腫が 30~40%、眼球突出が 7%、尿崩症が 28% と眼球突出症状以外はほぼ報告と同等となっている。また画像所見については、blood では大腿骨の骨硬化像が 95% 以上、毛むくじゃら腎が約 65%、胸大動脈周囲の線維化像が約 60%、胸膜肥厚及び胸水貯留が 40%、後腹膜線維化像が 30%、腹大動脈周囲への浸潤が 20% 程度に見られている。

### D-5 ECD の予後因子について

ECD 症例では中枢神経病変を有する症例や循環器病変を有する症例においては予後が悪いとされているが、統計学的な有意差を示した報告はない。本調査では log-rank 検定にて中枢神経病変を有する症例、循環器病変を有する症例及び消化器症状を有する症例において有意に生命予後が低下しており、本研究はこれらの病変の存在が予後に影響を与えることを初めて統計学的に明らかにした。興味深いことに骨病変を有する症例においては有意に予後が良好であった。これらの結果に対して、骨病変を有することで画像検査により発見されやすいことなどから発症から診断までの時間が短縮され、早い段階で治療を開始できるためではないかと考え、解析を行ったものの統計学的な

有意差は見られなかった。また、骨病変を有する症例の約半数が中枢神経病変を有しておらず、これが解析に影響を与えた可能性を考え骨病変と中枢神経病変について $\chi^2$ 乗検定にて独立性の検定を行ったが有意ではなかった( $p=0.27$ )。

現時点での多変量解析では有意な予後因子を見出すことはできなかったが、今回の研究では解析した因子数5に対して症例数が42と多変量解析を行うには十分と言えず、今後のさらなる症例集積が必要と考えられた。また本邦の全症例71例に対しては、因子数3~4程度が適切と考えられ、多変量に持ち込む因子の数についても再度の検討が必要と考えられた。

#### D-6 ECDの治療方針について

ECDの治療についてはIFN $\alpha$ やベムラフェニブを使用することが推奨され、世界的なコンセンサスとなりつつある。Bloodによれば、第一選択薬としてはPEG-IFN $\alpha$  135 $\mu$ g皮下注射を週1回、もしくは180 $\mu$ g皮下注射を週1回、またはIFN- $\alpha$  3mIU皮下注射を週3回、高容量治療として6-9mIU皮下注射を週3回、またはAnakinra100mg皮下注射を週3回が挙げられている。これらに加え、第二選択薬としてクラドリビン、イマチニブ、インフィキシマブなどが挙げられ、さらに分子標的薬ベムラフェニブの臨床研究も進行中であり、特にベムラフェニブはBRAF V600E変異陽性例に対しては劇的な効果が期待できると報告されている。

しかし、これらの積極的治療は副作用も多く、とくにIFN $\alpha$ などは本邦においては使用中断を余儀なくされた症例も存在している。ECDの症状の程度や進行速度にはばらつきが多く、診断されてから10年以上生存する例もあれば診断から数か月で進行し死に至る例まで様々であることを考慮すれば、全症例に対してこのような積極的治療が必要かと言われれば疑問が残る。むしろ、症状の程度や進行速度に合わせて対症療法も含めた幅広い

い選択を考えるべきである。

類似疾患であるLCHでは、病変が1臓器に限定されているSingle system LCH、多臓器病変が存在するMultisystem LCHと病変の数で分類がなされ、さらに後者を「Risk Organ」である骨髄、肝臓、脾臓、肺への浸潤の有無で分類しており、これによる予後の分類や治療法の選択が提唱されている。これに倣って、ECDについても病変数やリスク臓器などによる分類を行い、その重症度分類を治療のガイドラインに反映させることが個々の症例に適した治療を行うために有用なのではないかと考えられた。

本調査では多臓器病変の有無による予後の有意差は検出できなかったが、リスク臓器としていくつかの臓器が検出された。また、骨病変は有意に正の影響を与えるとの結果であった。本調査の結果とこれまでの報告を合わせて考慮すると、high risk：循環器、中枢神経、middle risk：呼吸器、消化器、腎・後腹膜臓器、low-risk：内分泌、皮膚・軟部組織、good-risk：骨、という形に分類できるのではないかと考えた。

さらに、各臓器の病変に対する症状の出現率を見ると、骨病変を有する患者のうち骨症状を呈するのは5~6割程度であった。また、内分泌症状の出現率は8割であるのに比べ、中枢神経症状、循環器症状、呼吸器症状、腎・後腹膜症状は5割から7割程度と比較的低く、症状が出現する前に画像検査にて発見されることが多かった。このことから、ECDでは中枢神経、循環器、呼吸器及び腎・後腹膜臓器に組織球が浸潤してから症状を呈するまでには一定の猶予があることが考えられた。

今回の研究で得られたデータとこれまでの報告を合わせ、病変や症状に合わせて以下のように治療方針を定めるのがより適切ではないかと考えた。すなわち、皮膚病変や骨病変など比較的低リスクと思われる臓器に留まるECDに対してはまず副腎皮質ステロイドや放射線療法、その他対症療法にて治療を行い、かつ定期的な画像検査による経

過観察を行う。そして治療抵抗性を示す、もしくは画像検査によって中枢神経病変、循環器病変、呼吸器病変、腎・後腹膜病変など中～高リスクの臓器病変が検出された時点で、BRAF 変異の検索や IFN $\alpha$ 、ベムラフェニブなどの積極的な治療を検討する。これによって過剰な治療による副作用の出現や医療費の負担を避けることができ、かつより適切なタイミングで積極的治療へと移行することができるのではないかと考えられる。

画像検査のタイミングについては、Blood では全症例に対して治療導入時に PET を 3~6 か月毎に、病勢が安定化すれば間隔を広げることは可能としている。また、臓器特異的な画像検査については治療導入期には 3 か月毎、安定化すれば 6 か月毎、病勢の進行や血液検査所見に変化があればより短い期間で行うべきとしている。本邦では保険適応の問題もあり、高額な画像検査を頻繁に繰り返すことは難しいと考えられる。検査を行う適切な期間を推測することは難しいが、全身の検索には CT を数か月から半年毎に、エコーなどの臓器特異的な検査は 3 から 6 か月ごとに行うのが適切なのではないかとと思われる。

#### D-7 本研究の限界と今後の課題、展望

本調査では二次調査症例 29 例に、既報から情報が得られた 13 例を合わせた全 42 例を対象にしている。一次調査及び予備調査にて判明した ECD 症例の概数からすると、二次調査に協力が得られたのはそのうち 4 割程度であり、症例の集積とさらなる観察が必要であると考えられる。

また、今回の一次調査、予備調査によって初めて ECD の存在を知ったという声が少なからずあり、調査によって全国に ECD という疾患概念を周知することができた。これにより今後の ECD の診断がより迅速になり、ECD 患者の診療に寄与するものと思われる。

#### E. 結論

本研究では国内で初めて診療科横断的に ECD 症例を集積し、疫学的なデータをまとめ、本邦における ECD 診療の実態を把握した。その結果、国内で 71 例の ECD 症例を確認することができた。また、中間解析の結果、予後不良因子として中枢神経病変、循環器病変、消化器病変が、予後良好因子として骨病変が同定された。今後はさらなる症例の集積とともに遺伝子解析を含めた解析を行い、発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立や治療指針の作成を目指す。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

●Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  positive feedback loop with active proteasome machinery supports myeloid leukemia initiating cell capacity. *J Clin Invest.* 124:528-542, 2014

●Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. *Nat Commun.* 5:4770, 2014

●Nishikawa S, Arai S, Masamoto Y, Kagoya Y, Toya T, Watanabe-Okochi N, Kurokawa M. Thrombopoietin/MPL signaling confers growth and survival capacity to CD41-positive cells in a mouse model of Evi1 leukemia. *Blood* 124:3587-3596, 2014

●Kagoya Y, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, Arai S, Satoh T, Akira S, Kurokawa M. JAK2V617F-positive myeloproliferative

neoplasm clones evoke paracrine DNA damage to adjacent normal cells through secretion of lipocalin-2. *Blood* 124:2996-3006, 2014

●Sato T, Goyama S, Kataoka K, Nasu R, Tsuruta-Kishino T, Kagoya Y, Nukina A, Kumagai K, Kubota N, Nakagawa M, Arai S, Yoshimi A, Honda H, Kadowaki T, Kurokawa M. *Evi1* defines leukemia-initiating capacity and tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Oncogene* 33:5028-5038, 2014

●Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, and Kurokawa M. Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte-erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors. *Stem Cells*. 32:548-557, 2014

●Ueda K, Yoshimi A, Kagoya Y, Nishikawa S, Marquez VE, Nakagawa M, Kurokawa M. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 depletes leukemia stem cell of mixed lineage leukemia fusion leukemia through upregulation of p16. *Cancer Sci*. 105:512-519, 2014

●Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells derived from primary and secondary myelofibrosis patient samples. *Exp Hematol*. 42:816-825, 2014

●Kagoya Y, Nannya Y, Nakamura F, Kurokawa M. Gene expression profiles of central nervous system lymphoma predict poor survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 166:794-7, 2014

●Nukina A, Kagoya Y, Watanabe-Okochi N, Arai S, Ueda K, Yoshimi A, Nannya Y, Kurokawa M. Single-cell gene expression

analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 165(3):414-416, 2014

●Harms MJ, Ishibashi J, Wang W, Lim HW, Goyama S, Sato T, Kurokawa M, Won KJ, and Seale P. *Prdm16* is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice. *Cell Metabolism* 19: 593-604, 2014

●Kobayashi CI, Takubo K, Kobayashi H, Nakamura-Ishizu A, Honda H, Kataoka K, Kumano K, Akiyama H, Sudo T, Kurokawa M, and Suda T. The IL-2/CD25 axis maintains distinct subsets of chronic myeloid leukemia-initiating cells. *Blood* 123:2540-2549, 2014

●Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, Kunita A, Isagawa T, Yoshimi A, Kurokawa M, Miyazono K, Aburatani H, Ishikawa S, Fukayama M. *EVI1* oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene* 33: 2454-2463, 2014

●Little JL, Serzhanova V, Izumchenko E, Egleston BL, Parise E, Klein-Szanto AJ, Loudon G, Shubina M, Seo S, Kurokawa M, Ochs MF, and Golemis EA. A requirement for *Nedd9* in luminal progenitor cells prior to mammary tumorigenesis in MMTV-HER2/*ErbB2* mice. *Oncogene* 33:411-420, 2014

●Riccomagno MM, Sun LO, Brady CM, Alexandropoulos K, Seo S, Kurokawa M, and Kolodkin AL. Cas adaptor proteins organize the retinal ganglion cell layer downstream of integrin signaling. *Neuron* 81: 779-786, 2014

## 2. 学会発表

<国際学会>

●Mineo Kurokawa, Akihide Yoshimi, Masashi

Miyauchi, Tomohiko Sato, Keiki Kumano. Generation of iPSC from primary CML patient samples. (Oral) 16th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy, September 4-7, 2014, Philadelphia, USA.

●Akihide Yoshimi, Takashi Toya, Masahito Kawazu, Toshihide Ueno, Ayato Tsukamoto, Hiromitsu Iizuka, Masahiro Nakagawa, Yasuhito Nannya, Shunya Arai, Motoshi Ichikawa, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhide Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, Mineo Kurokawa. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. (Oral) American Association for Cancer Research 2014, April 5-9, 2014, San Diego, USA.

●Tomohiko Sato, Susumu Goyama, Keisuke Kataoka, Ryo Nasu, Takako Tsuruta-Kishino, Yuki Kagoya, Arika Nukina, Katsuyoshi Kumagai, Naoto Kubota, Masahiro Nakagawa, Shunya Arai, Akihide Yoshimi, Hiroaki Honda, Takashi Kadowaki and Mineo Kurokawa. Evi1 Defines Leukemia-initiating Capacity and Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. (Poster) American Association for Cancer Research 2014, April 5-9, 2014, San Diego, USA.

●Uni M, Kagoya Y, Nannya Y, Nakamura F, and Kurokawa M. Central Nervous System Relapse in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analysis of Incidence and Prognostic Factors. (Poster) 56th ASH Annual Meeting and Exposition, December 6-9, 2014, San Francisco, CA, USA.

●Morita K, Masamoto Y, Kagoya Y, Kataoka K, Koya J, Yashiroda H, Sato T, Murata S and Kurokawa M. BAALC promotes leukemogenesis

by balancing MEK/ERK-dependent proliferation with KLF4-derived differentiation block (Poster) 12th ISSCR Annual Meeting, June 20, 2014, Vancouver, Canada.

●Yosuke Masamoto, Shunya Arai, Tomohiko Sato, Akihide Yoshimi, Iseki Takamoto, Naoto Kubota, Yoichiro Iwakura, Takashi Kadowaki, Mineo Kurokawa. Anti-obese hormone Adiponectin regulates emergency hematopoiesis and antibacterial response through suppression of TNF- $\alpha$  production in bone marrow and downregulation of Socs3 in hematopoietic stem/progenitor cells. (Poster) 12th ISSCR Annual Meeting, 2014, June 18-21. Vancouver, Canada.

#### <国内学会>

●田岡 和城、荒井 俊也、細井 雅孝、中村 文彦、宮内 将、山崎 翔、本田 晃、片岡 圭亮、熊野 恵城、吉見 昭秀、江藤 浩之、中内 啓光、中畑 龍俊、黒川 峰夫. Modeling chronic myelomonocytic leukemia through patient-derived induced pluripotent stem cells. (口演) 第76回日本血液学会学術総会、大阪, 2014/10/31-11/2.

●Uni M, Nakamura F, Yamazaki S, Yoshimi A, Shinohara A, and Kurokawa M. Comparison of garenoxacin with levofloxacin as antimicrobial prophylaxis in acute myeloid leukemia. (口演) 第 76 回日本血液学会学術総会、大阪, 2014/10/31-11/2

●正本 庸介、荒井 俊也、佐藤 智彦、吉見 昭秀、高本 偉碩、窪田 直人、門脇 孝、黒川 峰夫. Adiponectin promotes G-CSF-induced hematopoietic stem and progenitor cell mobilization. (口演)第76回日本血液学会学術集会、October 31- November 2, 2014, 大阪.

●宇仁 暢大、中村 文彦、山崎 翔、吉見 昭秀、篠原 明仁、黒川 峰夫. Comparison of garenoxacin

with levofloxacin as antimicrobial prophylaxis in acute myeloid leukemia. (口演)第76回日本血液学会学術集会. October 31- November 2, 2014, 大阪.

●山崎 翔、中村 文彦、吉見 昭秀、黒川 峰夫. Marrow myeloid: Erythroid ratio predicts the latency of erythroid response after azacitidine therapy. (ポスター)第76回日本血液学会学術集会. October 31- November 2, 2014, 大阪.

第73回日本癌学会学術集会

●Kazuki Taoka, Shunya Arai, Masataka Hosoi, Fumihiko Nakamura, Masashi Miyauchi, Sho Yamazaki, Akira Honda, Takashi Kobayashi, Keisuke Kataoka, Keiki Kumano, Akihide Yoshimi, Koji Eto, Hiromitsu Nakauchi, Tatsutoshi Nakahara, Mineo Kurokawa. Modeling chronic myelomonocytic leukemia through patient-derived induced pluripotent stem cells. (Oral)

September 25-27, 2014, 横浜.

●森田剣、正本庸介、籠谷勇紀、片岡圭亮、古屋淳史、八代田英樹、佐藤智彦、村田茂穂、黒川峰夫. BAALC promotes leukemogenesis by balancing MEK/ERK-dependent proliferation with KLF4-derived differentiation block. (口演) 第73回日本癌学会学術総会. 2014.9.26. 東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし