

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

研究分担者：片山 一朗（大阪大学大学院医学研究科皮膚科・教授）  
研究協力者：村上 有香子（大阪大学大学院医学研究科皮膚科・特任研究員）

研究要旨

Erdheim-Chester 病(ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型で、稀な疾患である。昨年同定した 76 例の ECD 症例のうち 46 例について二次調査が施行され、男女比、年齢中央値、症例ごとの発症及び診断時期、主病変と浸潤臓器、症状、病理所見、実際に行われている治療内容、その割合や反応性、5 年生存率、LCH 合併の有無、遺伝子変異の有無などの診療情報がまとめられた。これにより日本人にも適応可能な診断基準、予後予測、早期診断法の確立、治療への応用の可能性を考慮するきっかけになると考えられた。大阪大学では新たに ECD であると診断された 1 症例についてシンチグラムの有用性等について考察した。

A．研究目的

皮膚病変を有する ECD 症例において皮膚所見の特徴、遺伝子学的特徴、組織学的特徴を明らかにし、早期診断につなげることを目的とする。

B．研究方法

二次調査の内容について検討。また大阪大学皮膚科において加療中の患者については独自に遺伝子学的解析、組織学的解析等も行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対してインフォームドコンセントを行い、書面による同意を得た。

C．研究結果

東京大学による調査結果によると、46 例中 19 例に皮膚病変があり、そのうち 6 例について BRAF V600E の変異解析を行ったところ、4 例で変異が認められ、1 例では皮膚病変に変異は認められなかったが、骨病変には変異が認められた。つまり皮膚病変の認められる ECD では 83% に BRAF V600E の変異が認められたことになる。

ところが大阪大学の 2 症例では BRAF V600E の変異が認められなかった。

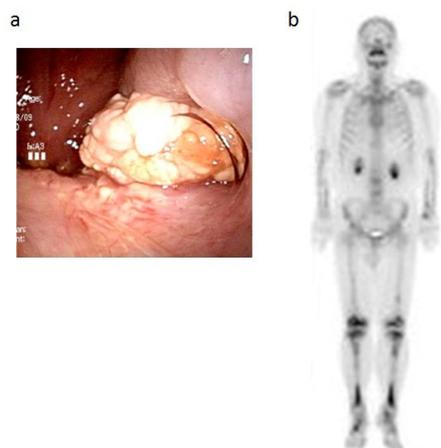
今回新たに診断された ECD 症例は、数年前より眼周囲、間擦部位に黄色腫が播種性に増殖していたが、(図 1)これまで皮膚以外に症状がなかったため ECD と診断されてはいなかった。ところが嘔声により精査し上咽喉頭部の黄色腫が(図 2 a)、膝痛により骨病変が(図

2 b)、胸部違和感より冠動脈の閉塞が指摘され、確定診断に至った。

図 1 .



図 2 .



#### D. 考察

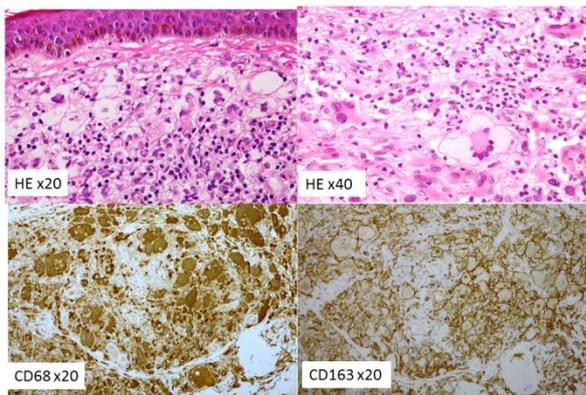
皮膚所見だけで診断するのは困難であるが、ECD 症例では他の播種性黄色肉芽腫と比べて眼周囲の黄色腫が著明であるので診断にはある程度有用である。

組織学的診断だけでは播種性黄色肉芽腫との鑑別は困難である。CD68, CD163, (図3)Factor X<sub>a</sub> はどちらも陽性となるからである。CD1a, CD207, S100 が陰性であることより Langerhans 細胞組織球症, Rosai-Dorfman disease とは鑑別できる。

組織学的に黄色肉芽腫と診断され、かつ粘膜炎以外にも病変が及んでいれば ECD と診断できる。

症状が軽微であってもシンチグラムでは病変を描出でき得る。本症例でも膝痛に対して骨シンチグラムを、胸部違和感に対して心筋シンチグラム等を施行し ECD の確定診断に至った。

図3



#### E. 結論

眼周囲、間擦部位の特徴的な黄色腫より生検し組織学的に ECD が疑われていた症例であったが BRAF V600E に変異は認められなかった。上咽喉部の黄色腫、骨シンチグラムによる集積像、心筋シンチグラム等による心筋虚血像が早期診断につながった。軽微な臨床症状であってもシンチグラム等によりきっちり精査することが必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Katayama I. Abberant Sudomotor Functions in Sjögren's Syndrome: Comparable Study with Atopic Dermatitis on Dry Skin

Manifestation. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:62-74. Epub 2016 Aug 30.

Takahashi A, Tani S, Murota H, Katayama  
Histamine Modulates Sweating and Affects Clinical Manifestations of Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:50-6. Epub 2016 Aug 30.

Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nakagawa I, Kubori T, Nagai H, Nakamaru Y, Katayama I, Colonna M, Arase H. Nat Microbiol. Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2. 2016 Apr 25;1(6):16054. *nmicrobiol.* 2016.54.

Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I. Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol.* 2016 Jul 27. /1346-8138.13538. [Epub ahead of print]

Terao M, Katayama I. Local cortisol/corticosterone activation in skin physiology and pathology. *J Dermatol Sci.* 2016 Oct;84(1):11-16. Epub 2016 Jun 29.

Hagiya H, Hayashi M, Katayama I, Tomono K. Olecranon Osteomyelitis Caused by Mycobacterium chelonae. *Intern Med.* 2016;55(13):1825. Epub 2016 Jul 1.

Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, Murota H, Suzuki K, Tamura A, Bando K, Furuta Y, Katayama I, Tsukita S. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jul 12;113(28):E4061-8. Epub 2016 Jun 24.

Itoi-Ochi S, Terao M, Murota H, Katayama I. Local corticosterone activation by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in keratinocytes: the role in narrow-band UVB-induced dermatitis. *Dermatoendocrinol.* 2016 Jan 5;8(1):e1119958. eCollection 2016 Jan-Dec.

Arase N, Yang L, Tanemura A, Yang F, Suenaga T, Arase H, Katayama I. The

effect of rhododendrol inhibition of NF- $\kappa$ B on melanocytes in the presence of tyrosinase. *J Dermatol Sci.* 2016 Aug;83(2):157-9. Epub 2016 May 3.

Shindo S, Murota H, Katayama I. Possible association of pigmentary demarcation line with cervical conization and contraceptives. *J Dermatol.* 2016 Dec;43(12):1444-1445. Epub 2016 Apr 30.

Terao M, Itoi S, Matsumura S, Yang L, Murota H, Katayama I. Local Glucocorticoid Activation by 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 in Keratinocytes: The Role in Hapten-Induced Dermatitis. *Am J Pathol.* 2016 Jun;186(6):1499-510. Epub 2016 Apr 9.

Iwamoto Y, Nishikawa K, Imai R, Furuya M, Uenaka M, Ohta Y, Morihana T, Itoi-Ochi S, Penninger JM, Katayama I, Inohara H, Ishii M. Intercellular Communication between Keratinocytes and Fibroblasts Induces Local Osteoclast Differentiation: a Mechanism Underlying Cholesteatoma-Induced Bone Destruction. *Mol Cell Biol.* 2016 May 16;36(11):1610-20. Print 2016 Jun 1.

Yang L, Murota H, Shindo S, Yang F, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Katayama I. Increased serum CXCR2 ligand levels in livedo vasculopathy with winter ulcerations: Possible contribution of neutrophil recruitment to lesional skin. *J Dermatol Sci.* 2016 Apr;82(1):57-9. Epub 2016 Jan 8.

Tanaka M, Hirata H, Wataya-Kaneda M, Yoshida M, Katayama I. Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig.* 2016 Jan;54(1):8-13. Epub 2015 Oct 29

Hanafusa T, Kato K, Azukizawa H, Miyazaki J, Takeda J, Katayama I. B-1 B cell progenitors transiently and partially express keratin 5 during differentiation in bone marrow. *J Dermatol Sci.* 2016 Mar;81(3):173-81. Epub 2015 Nov 30.

<書籍出版>

村上 有香子. 黄色腫: 皮膚疾患ペディア. 監修; 片山 一朗, 編集; 浅井 俊弥, 岩月 啓, 横関博雄. 日本医師会 2016 Oct :145; S219

2. 学会発表

<国内学会>

村上有香子, 荒瀬規子, 平安恒幸, 香山雅子, 信田京子, 金田眞理, 楊飛, 楊伶俐, 荒瀬尚, 片山一朗. Erdheim Chester病における遺伝子学的解析(ポスター, 口演)第115回日本皮膚科学会総会, 京都, 2016/6/3-5.

村上 有香子, 高安 進, 片山 一朗. 関節症状を契機に診断に至った Erdheim Chester病(口演)第458回日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪, 2016/12/3

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