

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

課題名

Erdheim-Chester 病に関する調査研究
(希少疾患領域の研究デザインに関する研究)

研究分担者：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
臨床試験研究部 臨床疫学研究室）

研究要旨

Erdheim-Chester disease (ECD)は、非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型で、全身に浸潤した組織球により骨痛、腎不全、心不全、肺線維症、尿崩症、眼球突出など多彩な症状を呈する疾患で、6割の患者が32ヶ月以内に死亡するとの予後不良な疾患である。世界的に見ても数百例程度の希少疾患であり、標準的治療法も改善されていないなど不明な点が多く存在する。本研究に関し、科横断的なECD症例情報を集積し、有病率、臨床症状、病变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診療の実態を把握した。更に二次調査を行い、得られた詳細な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について検討した。今後、治療指針作成、ECD患者の診断及び治療の一助となることが最終的な目標である。当研究室は、このような希少疾患による疾患の発生動向を確認する為の研究デザインの組み方、データ管理方法、統計解析手法などの方法論について担当した。

A . 研究目的

Erdheim-Chester disease (ECD)は、非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型で、全身に浸潤した組織球により骨痛、腎不全、心不全、肺線維症、尿崩症、眼球突出など多彩な症状を呈する疾患で、6割の患者が32ヶ月以内に死亡するとの予後不良な疾患である。世界的に見ても数百例程度の希少疾患であり、標準的治療法も改善されていないなど不明な点が多く存在する。本研究に関し、科横断的にECD症例情報を集積し、有病率、臨床症状、病变部位別の頻度等の基礎的なデータをまとめた後、協力が得られる施設より症例の二次調査にて詳細情報を取得し、本邦におけるECD診療の実態を把握した。さらに、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。当研究室は、このような希少疾患による疾患の発生動向を確認する為の研究デザインの組み方、データ管理方法、統計解析手法などの方法論について担当した。

B . 研究方法

本研究は多施設共同後方視的調査研究として行う。希少疾患であることから、診療科横断的に幅広く一次調査を行い、日本国内におけるECD症例の概数を把握し、ECD症例が存在する施設に対し、詳細な臨床情報を得る目的で二次調査を行う方法を採用した。患者背景、家族歴、発症時期、診断時期、症状、浸潤臓器、合併症、血液検査所見、病

理所見、これまでの治療内容と反応性、転帰等を調査項目とした。当研究室では、得られた情報を基に、国内における ECD 症例の患者背景など疫学的情報や予後因子などを研究事務局と共に検討する。

(倫理面への配慮)

研究は施設倫理委員会の承認の下に人権擁護上の配慮をもって行う。症例は、参加施設毎に匿名化番号が付与され、連結可能匿名化された番号を研究用に用いる。対応表は施設内で管理される。研究結果発表においても、被験者は特定されない形で学会や学術雑誌に公表する。

C . 研究結果

一次調査実施数に対する回答は、52%(2005/3850)であり、うち 71 例の ECD が同定され、二次調査として回収された 38 症例について、患者特性やアウトカムを分析した患者背景・疾患特性（表 1）治療内容（表 2）について、以下の通りであった。

表 1 . 患者背景・疾患特性

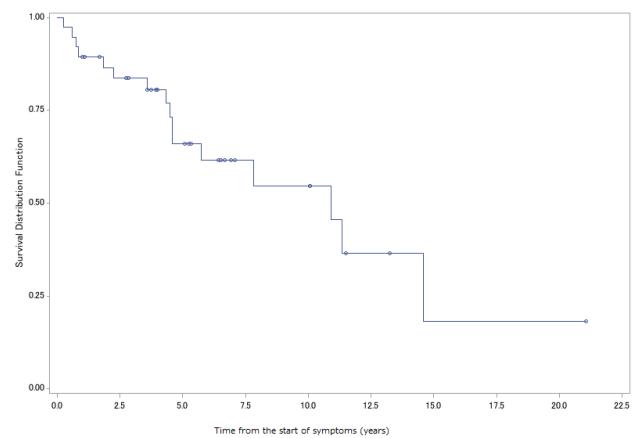
患者背景/疾患特性		n	%
性別			
男		25	65.8
女		13	34.2
初発時年齢 中央値(範囲), 歳		51 (25-76)	
診断時年齢 中央値(範囲), 歳		54 (28-78)	
診断年			
1991-1999		5	13.2
2000-2009		16	42.1
2010-		17	44.7
初発から診断までの期間 中央値(範囲), 月		17 (1-89)	
発症からの観察期間 中央値(範囲), 月		54 (3-253)	
LCH既往		2	5.0
症状			
全身症状		22	57.9
発熱		14	36.8
倦怠感		16	42.1
体重減少		4	10.5
病変部位			
複数病変		34	89.5
骨病変		32	84.2
中枢神経病変		20	52.6
内分泌病変		16	42.1
循環器病変		17	44.7
呼吸器病変		11	29
腎・後腹膜病変		17	44.7
皮膚病変		16	42.1
消化器病変		6	15.8
主病変			
呼吸器		5	13.51
骨		10	27.03
循環器		4	10.81
心臓		1	2.7
腎後腹膜		2	5.41
腎臓		2	5.41
全身		1	2.7
中枢神経		7	18.92
内分泌		4	10.81
皮膚		1	2.7

表 2 . 治療内容

治療内容	n	%
IFN	10	26.3
ステロイド	22	57.9
放射線	5	13.2
保存的治療	30	79
支持療法(Bisphosphonate)	9	23.7
疼痛管理	7	18.4
その他	12	31.6

全 38 例の予後に関し、発症時からの生存時間中央値は、10.9 年であった。全生存時間について図 1 に示す。

図 1 . 全生存時間



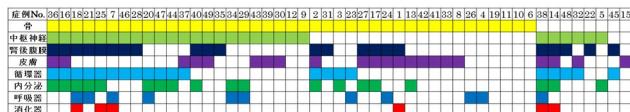
Time(year)	Survivor Function	Std.Error
1	0.8947	0.0498
2	0.8659	0.0559
3	0.837	0.0611
4	0.806	0.0662
5	0.6595	0.0856

生命予後に影響を及ぼす因子について、Cox 解析を用いて探索した結果(単変量解析結果、表 3)、年齢が 60 歳以上の場合、ECD の浸潤臓器数が多い場合、骨病変がある場合は、生命予後に負の影響を及ぼす（死亡リスクを上げる）可能性が示された。一方、体重減少、中枢神経病変、循環器病変、消化器病変はこの逆の所見が観察された。病変部位の重なりについて、図 2 の通りであった。

表 3. 予後因子解析

予後因子	ハザード	Univariate analysis	
		95%信頼区間	P値
性別 VS. 女性	0.823	0.259-2.616	0.7400
年齢 VS. 60歳未満	26.888	5.337-135.446	<0.0001
臓器浸潤数 +1	1.488	1.073-2.063	0.0173
体重減少 VS. 無	0.193	0.051-0.735	0.0159
骨病変 VS. 無	4.899	1.590-15.096	0.0057
中枢神経病変 VS. 無	0.04	0.005-0.325	0.0026
内分泌病変 VS. 無	0.712	0.264-1.921	0.5020
循環器病変 VS. 無	0.293	0.099-0.874	0.0276
呼吸器病変 VS. 無	0.657	0.233-1.852	0.4268
腎・後腹膜病変 VS. 無	0.692	0.259-1.853	0.4644
皮膚病変 VS. 無	1.184	0.414-3.387	0.7527
消化器病変 VS. 無	0.186	0.052-0.664	0.0096

図 2 病変部位の重なり



D . 考察

回収された ECD 症例 38 例の予備解析より、男性は女性の約 2 倍多く、診断時年齢中央値は 54 歳であった。複数病変を有する症例が多く、中でも骨病変を多く認めた。Median survival は約 10 年であり、高齢者、ECD の浸潤臓器数、骨病変の存在などが生命予後に負の影響を及ぼす可能性が示された。

E . 結論

希少な ECD の有病率、臨床症状、病変部位別頻度など基礎的データや診療実態を把握するため全国規模の調査を行い 38 例の収集された情報を用いた予備解析結果を示した。症例数が少なく、断定的な結論が出せないため、症例集積を継続し、更なる分析を行う予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得