

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の成因から治療を考える

研究分担者 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学・教授

研究要旨

pulmonary LCH (PLCH : 肺LCH) は炎症性の要素を有している骨髄増殖性腫瘍 (myeloid neoplasm) であるとの考えもあるが、2017年のThorax、Eur Respir RevのLCHに関する総説では、neoplasticな要素はあるが、neoplasma (腫瘍) とは記載していない。PLCHを構成する細胞は細胞表面にCD1aが発現しており、半分かりの細胞ではBRAFないしはMAPK系変異を有している。PLCHは多臓器病変を伴う可能性がある。PLCHの自然歴は一部の患者では予測不可能である。病変は寛解する可能性があり、禁煙により進行が止まる可能性がある。一部の患者では肺病変が進行して、閉塞性換気障害、肺血管障害 (肺高血圧症) を呈する。自然歴の予測が不可能であるため、すべての患者は定期的経過観察が必要になる。Low grade malignancyとも考えられるが、自然寛解がありうるのが悪性腫瘍の概念には合致しない。

A. 研究目的

LCHは一つの病気ではなく、広いスペクトラムを有する病態である。成人LCHと小児LCHでは病態が異なると想定されるが、日本では成人LCHを診ている呼吸器内科医師と小児LCHを診ている小児血液専門医の議論が行われていないため詳細は不明である。

pulmonary LCH (PLCH : 肺LCH) はびまん性肺疾患の一つであり、若年喫煙者に多く認められている。PLCHの病変は、肺構造において細気管支、間質、肺血管を様々な程度に巻き込んでおり、細気管支炎関連間質性肺疾患、剥離性間質性肺炎と共に喫煙関連間質性肺疾患に分類されている。

LCHの概念は以下のように説明されている。膜結合型小型GタンパクであるRASは活性化によりserine/threonine protein kinase (RAF) を活性化する。RAFの活性化により、第二のprotein kinase MEK、次いで第三のprotein kinase ERKが順次活性化される。RAFにはA、B、Cと3種類の類似体が存在するが、BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) のT1796がAに変異するV600E変異が悪性腫瘍の一部で認められている。PLCHの組織検索では、RAS、BRAFV600E、MEKの変異によりMPAK (mitogen-activated protein kinase) 系が常時活性化している。

PLCHは炎症性の要素を有している骨髄増殖性腫瘍 (myeloid neoplasm) であるとの考えもあるが、2017年のThorax、Eur Respir RevのLCHに関する総説では、neoplasticな要素はあるが、neoplasma (腫瘍) とは記載していない。PLCHを構成する細胞は細胞表面にCD1aが発現しており、半分かりの細胞ではBRAFないしはMAPK系変異を有している。PLCHは多臓器病変を伴う可能性がある。PLCHの自然歴は一部の患者では予測不可能である。病変は寛解する可能性があり、禁煙により進行が止まる可能性がある。一部の患者では肺病変が進行して、閉塞性換気障害、肺血管障害 (肺高血圧症) を呈する。自然歴の予測が不可能であるため、すべての患者は定期的経過観察が必要になる。Low grade malignancyとも考えられるが、自然寛解がありうるのが悪性腫瘍の概念には合致しない。

全身性LCHで、肝臓、脾臓、骨髄系病変を有する急性型 (Letterer-Siwe病) は、主に幼児にみられ予後不良とされている。局所型LCH (好酸球性肉芽腫症) は、骨、皮膚、肺に病変を有し、進行が遅く、時に自然寛解する。しかし初発時に局所型LCHであっても、その後全身性LCHに進展する場合もある。肺病変は全身性LCHの部分症としてもみられるが、最も多くみられるPLCHは若年喫煙者にみられ、肺病変のみに限局することが多い。

そこで LCH の成因から治療戦略を考察した。

B. 研究方法

1953 年 Lichtenstein は、好酸球性肉芽腫症、Hand-Schüller-Christian 病、Letterer-Siwe 病の 3 疾患は、病変の部位・程度、罹患年齢に相違はあるものの、いずれも Langerhans 細胞（組織球 Histiocyte）の浸潤・増殖を共通の組織学的特徴とするとの理解から、これらを Histiocytosis X という名称で総括することを提唱した。以後、この名称が内外で広く使用されていたが、その後の研究はこれら 3 疾患には移行はありうるものの、基本的には病態・臨床経過が大きく異なるものであるという考え方が主流であるように思われる。現在では、LCH という名称で総括されるようになり、さらに研究が進行中である。

Letterer-Siwe 病は、乳幼児にみられる Langerhans 細胞の腫瘍性増殖による疾患であり、予後不良で数年以内に死亡することが多い。Hand-Schüller-Christian 病は、頭蓋骨の欠損（骨の黄色腫様変化）・眼球突出・尿崩症を 3 主徴とし、病理学的には Langerhans 細胞の非腫瘍性増殖を特徴とする原因不明の慢性進行性全身性疾患である。発症時期の多くは小児期であり、肺好酸球性肉芽腫症と異なり大多数は非喫煙者で、病因・病態は肺好酸球性肉芽腫症とは異なるものと考えられる。

成人型ランゲルハンス細胞組織球症（Adult Langerhans cell histiocytosis：成人型 LCH）は、ランゲルハンス細胞の主にポリクローナルな増殖と臓器浸潤により特徴付けられる全身性の難治性稀少疾患である。かつて、Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、好酸球性肉芽腫、Histiocytosis-X など種々の疾病名で呼ばれていた。WHO（2007 年）は、成人に多くみられる成人型 LCH は反応性増殖としており、腫瘍ではないとしている。成人型 LCH は、単一臓器型と多臓器型に分類され、単一臓器型は単一臓器限局型、単一臓器多発型に分類される。確定診断は主に肺の組織生検によりランゲルハンス細胞の増殖を証明することであるが、気管支肺胞洗浄液検査で 5%以上のランゲルハンス細胞（CD1a）増多を認めた場合診断に有用とされている。現在有効とされる治療法は確立していない。米国 NIH 研究費による稀少肺疾患コンソーシアム

（Rare Lung Disease Consortium）では、アメリカ胸部疾患学会（ATS）、ヨーロッパ呼吸器学会（ERS）と日本呼吸器学会（JRS）合同による、成人型ランゲルハンス細胞組織球症に関する診断と管理のためのガイドラインの準備会議を開催したが、ガイドライン作成には至らなかった。

C. 研究結果

発症機序は不明である。成人例の多くは喫煙が契機になると推定されているが、喫煙者のごく一部が発症し、何らかの不明の遺伝的素因が関与すると想定される。樹状細胞由来と考えられるランゲルハンス細胞の反応性ポリクローナルな増殖が病態形成の主と考えられている。ランゲルハンス細胞は、細胞質に特有な Birbeck 顆粒、S100 蛋白、ランゲリン（CD207）をもち、細胞膜には CD1a 抗原を発現し、IgG Fc レセプターを持つ。

LCH は全年齢に発症するが、小児と成人に発症する LCH は様々な面で臨床像、予後は異なる。成人で肺に好発する LCH は、かつて肺好酸球性肉芽腫症と呼んでいたものと同等と考えられる。成人型 LCH、肺 LCH と呼ばれることが多い。

成人 PLCH では喫煙の関与が強く示唆されている。小児 LCH 症例で、成人になって PLCH を発症する症例はしばしば喫煙者である。PLCH の中に筋炎だけで自然軽快する患者がいる。喫煙者は極めて多いが PLCH の稀少性を考慮すると、LCH の発症には遺伝的素因を含めて別の因子が関与していると想定される。

A) 肺 LCH の病因における未解決課題

LCH は肺において原因不明の肉芽腫症を形成する。肺 LCH の病因として以下の主要な 4 項目が明らかになっていない。

- 1) 細気管支を中心とした肉芽腫形成に CD1a 陽性細胞が集簇する機序は？
- 2) この肉芽腫病変が周囲組織を破壊して組織改築を起こす機序は？
- 3) PLCH は炎症性病態なのか腫瘍性病態なのか？
- 4) 成人 PLCH における喫煙の役割は？

B) 肉芽腫形成に CD1a 陽性細胞が集簇、その由来は？

PLCH の肉芽種における CD1a 陽性細胞は、循環血中の骨髓造血系前駆細胞に由来しており、それが肺組織において分化したと考える説がある。この分化の過程には PLCH 病変周囲に発現している増殖因子である GM-CSF およびケモカイン CCL20、CCL2 が関与していると推定される。

肺肉芽腫における CD1a 陽性細胞は組織在住の前駆細胞（樹状細胞）が分化した可能性もある。

肉芽種の一部では、CD1a 陽性、ランゲリン（CD207、表皮樹状細胞の表面マーカー）陰性細胞が集簇しており、樹状細胞の分化過程を表している可能性がある。

局所での血管新生、接着因子などの発現には、CD1a 陽性細胞、T リンパ球、炎症性細胞の集積が関与していると推定される。PLCH の肺肉芽腫における CD1a 陽性細胞は増殖マーカーを発現しておらず、アポトーシス抵抗性のようである。

C) PLCH 肉芽腫を構成する細胞

PLCH の肉芽腫は周囲組織を破壊して組織改築を起こす。肉芽腫における CD1a 陽性細胞は、正常組織における CD1a 陽性細胞とは異なる生物学的特性を有している。肉芽腫におけるランゲリン陽性細胞も、正常組織における樹状細胞、表皮ランゲルハンス細胞とは異なる生物学的特性を有している。肉芽腫における CD1a 陽性細胞は活性化した樹状細胞と同様の表面マーカーを有しているようである。

PLCH の肉芽腫 CD1a 陽性細胞は活性化した表面マーカーを有しているが、機能的には障害されているようである。肉芽腫に数多く認められる T リンパ球は制御性 T 細胞であるが、組織改変はサイトカインを介した免疫反応の結果ではないようである。組織には種々のメタロプロテアーゼが同定されており、これが組織改築と関係しているようである。IL-17 の関与、Notch1 シグナルの関与などが研究されており、LCH 細胞の活動性と関係している可能性がある。

D) PLCH は炎症性病態なのか腫瘍性病態なのか？

この疑問に対しては回答がでない。最近まで PLCH は喫煙が誘因になった炎症性病変という考え方が優勢であった。炎症説の支持理由としては下記が挙げられる。1) 肉芽腫病変においては CD1a 陽性細胞に分裂像・生物学的異常が観察されない、2)

禁煙により PLCH の肉芽腫は消退する、3) 肉芽腫には炎症性細胞の浸潤が認められる、4) 成人 PLCH の CD1a 陽性細胞はポリクローナルである。

腫瘍説の支持理由としては下記が挙げられる。1) 多臓器病変を伴う症例がある、2) PLCH の重症全身型では化学療法が有用な場合もある。3) 主に小児 LCH では、CD1a 陽性細胞は肺外由来である。

近年、腫瘍説を支持する研究結果が示されている。BRAF^{V600E} 変異が PLCH の半数に認められていることである。PLCH の免疫組織学的検討では、MAPK の活性化がほぼ全例で認められている。MAPK の活性化は、BRAF^{V600E} 変異以外の経路（MAP2K1、NRAS^{Q61K/R}）も関与していると考えられる。

BRAF^{V600E} 変異が全身 LCH のみならず肺 LCH でも認められる最も多い型であることは腫瘍説を支持している。BRAF^{V600E} 変異は MAPK 系の活性化に繋がりが、PLCH の 35-50% に、全身型 LCH の 50% に認められている。小児全身型 LCH では、BRAF^{V600E} 変異は肺組織のみに認められる体細胞変異（somatic mutation）でなく、循環血および骨髓由来樹状細胞（前駆細胞）にも認められる。さらに全身性 LCH 動物モデルの病理学的検索により、樹状細胞に BRAF^{V600E} 変異が認められている。しかし、成人 PLCH において、この結果が当てはまるかどうかは明らかではない。

D. 考察

難治性稀少疾患であり、有効な治療方法は確立していない。成人では、まず禁煙指導を行うが、改善しない症例も多い。気胸、肺高血圧、呼吸不全が併存する場合はその治療を行う。悪化例ではステロイドが投与されるが、効果は必ずしも一定でない。多臓器型を主体に免疫抑制剤、抗腫瘍剤、分子標的治療などが試みられることがある。では、成人型 LCH は腫瘍なのか？

腫瘍性疾患に対しては広義の抗腫瘍薬（抗がん剤）/分子標的治療薬/免疫抑制薬/免疫チェックポイント阻害薬が使用されている。既報論文では、cytarabine、vinblastine という抗がん剤が治療薬候補として挙げられているが、限定的/個別的な有用性とされている。

成人型 LCH、肺 LCH で増加している細胞は、喫煙が契機となった反応性の増殖細胞と考えられてお

り、小児ではモノクローナルな腫瘍性の増殖と議論されてきた。肺 LCH 症例では、35 ~ 50% に BRAFV600E 遺伝子変異がみられ (半数以上は遺伝子変異なし) 全身型 LCH では少なくとも 50% の患者の LCH 肉芽腫で変異が認められると報告されている。成人型 LCH では MAPK の活性化が病態の基盤にありそうであると考えられている。BRAF の遺伝子変異は確かにがん細胞の増殖に関する遺伝子変異であり、成人型 LCH の中でも全身型 LCH および肺 LCH で肉芽腫形成が強く生じる群は、腫瘍性増殖とも言えるが、がんの全身転移/局所浸潤が強いがんと同じ病態とは考えられない。

肺腺癌のドライバー遺伝子変異の 1% に BRAF が ありと報告されている。BRAF 変異陽性の非小細胞肺癌に対して、BRAF 阻害薬ダブラフェニブメシル酸塩(タフィンラー®)と MEK 阻害薬トラメチニブジメチルスルホキシド付加物(メキニスト®)の併用が 2018 年 7 月に保険承認された。MAPK 経路の BRAF と MEK を垂直かつ二重に阻害することで腫瘍増殖を阻害する作用機序である。BRAFV600E 遺伝子変異が成人型 LCH のドライバー遺伝子となるようであれば、腫瘍性 LCH の治療戦略の一助になる可能性がある。

E. 結論

LCH の成因から今後の治療戦略を考察した。

G. 研究発表

Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the diffusing capacity in pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013310.

Sakao S. The updated classification of PVOD/PCH: A slight but meaningful change. *Respir Investig.* 2019;57:408-409.

Shigeta A, Huang V, Zuo J, Besada R, Nakashima Y, Lu Y, Ding Y, Pellegrini M, Kulkarni RP, Hsiai T, Deb A, Zhou B, Nakano H, Nakano A. Endocardially derived macrophages are essential for valvular remodeling. *Dev Cell.* 2019;48:617-630.

Sanada TJ, Tanabe N, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sakao S, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Taniguchi Y, Masuda M,

Tatsumi K. Involvement of pulmonary arteriopathy in the development and severity of reperfusion pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ.* 2019;9:2045894019846439.

Sanada TJ, Sakao S, Naito A, Ishibashi-Ueda H, Suga M, Shoji H, Miwa H, Suda R, Iwasawa S, Tada Y, Ishida K, Tanabe N, Tatsumi K. Characterization of pulmonary intimal sarcoma cells isolated from a surgical specimen: In vitro and in vivo study. *PLoS ONE* 2019;14:e0214654.

Kasai H, Ito S, Tajima H, Takahashi Y, Sakurai Y, Kawata N, Asahina M, Sakai I, Tatsumi K. The positive effect of student-oriented clinical clerkship rounds employing role-play and peer review on the clinical performance and professionalism of clerkship students. *Med Teach.* 2019 Aug 31:1-6. doi: 10.1080/0142159X.2019.1656330. [Epub ahead of print]

Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO₂ level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2019 May 16. doi: 10.1111/resp.13574. [Epub ahead of print]

Naito A, Hiwasa T, Tanabe N, Sanada TJ, Sugiura T, Shigeta A, Terada J, Takizawa H, Kashiwado K, Sakao S, Tatsumi K. Elevated levels of autoantibodies against EXD2 and PHAX in the sera of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2019;14:e0211377.

Abe M, Tsushima K, Tatsumi K. Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study [Response to letter]. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1687-1688.

Ishiwata T, Abe M, Kasai H, Ikari J, Kawata N, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K. Safety of diagnostic flexible bronchoscopy in patients with echocardiographic evidence of pulmonary hypertension. *Respir Investig.* 2019; 57:73-78.

Ishiwata T, Terada J, Nakajima T, Tsushima K, Tatsumi K. Transbronchial evaluation of peripheral pulmonary lesions using ultrasonic spectrum analysis in lung cancer patients. *Respirology.* 2019;24:1005-1010.

- Ishiwata T, Nakajima T, Terada J, Tatsumi K. A novel biosimulator based on ex vivo porcine lungs for training in peripheral tissue sampling using endobronchial ultrasonography with a guide sheath. *J Thorac Dis.* 2019;11:4152-4158.
- Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15. pii: S0167-5273(19)30981-7. [Epub ahead of print]
- Tanaka N, Ikari J, Anazawa R, Suzuki M, Katsumata Y, Shimada A, Suzuki E, Matsuura Y, Kawata N, Tada Y, Tatsumi K. S100A12 inhibits fibroblast migration via the receptor for advanced glycation end products and p38 MAPK signaling. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2019;55:656-664.
- Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. The features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ.* 2019. [Epub ahead of print]
- Katsumata Y, Terada J, Abe M, Suzuki K, Ishiwata T, Ikari J, Takeda Y, Sakaida E, Tsushima K, Tatsumi K. An analysis of the clinical benefit of 37 bronchoalveolar lavage procedures in patients with hematologic disease and pulmonary complications. *Intern Med.* 2019;58:1073-1080.
- Shimomura I, Yokoi A, Kohama I, Kumazaki M, Tada Y, Tatsumi K, Ochiya T, Yamamoto Y. Drug library screen reveals benzimidazole derivatives as selective cytotoxic agents for KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Lett.* 2019;451:11-22.
- Naito Y, Yamamoto Y, Sakamoto N, Shimomura I, Kogure A, Kumazaki M, Yokoi A, Yashiro M, Kiyono T, Yanagihara K, Takahashi RU, Hirakawa K, Yasui W, Ochiya T. Cancer extracellular vesicles contribute to stromal heterogeneity by inducing chemokines in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene.* 2019;38:5566-5579.
- Sakayori M, Terada J, Abe M, Hirasawa Y, Suzuki K, Yoshioka K, Tsushima K, Tatsumi K. Differences in tolerability of pirfenidone between elderly and younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2295-2303.
- Tajima H, Kasai H, Tanabe N, Sugiura T, Miwa H, Naito A, Suda R, Nishimura R, Sanada TJ, Sakao S, Tatsumi K. Clinical characteristics and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a concomitant psychiatric disorder. *Pulm Circ.* 2019;9:2045894019836420.
- Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2019 in press.
- Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Investig.* 2019;57:183-190.
- Matsumura T, Terada J, Yoshimura C, Koshikawa K, Kinoshita T, Yahaba M, Nagashima K, Sakao S, Tatsumi K. Single-use suvorexant for treating insomnia during overnight polysomnography in patients with suspected obstructive sleep apnea: a single-center experience. *Drug Des Devel ther.* 2019;13:809-816.
- Saito K, Tanaka N, Ikari J, Suzuki M, Anazawa R, Abe M, Saito Y, Tatsumi K. Comprehensive lipid profiling of bleomycin-induced lung injury. *J Appl Toxicol.* 2019;39:658-671.
- Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T; INDIGO survey Group. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2019;54:891-896.
- Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A,

Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381:923-932.

Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondo Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K. Telemedicine for obstructive sleep apnea

patients undergoing long-term CPAP treatment. *Annals ATS*. 2019 in press.

Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Sugiura T, Matsumura Y, Higashide T, Horikoshi T, Oda S, Tatsumi K, Uno T. A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method. *Eur J Radiol*. 2019;122:108748.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべき条項なし