

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総括研究報告書）

「多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究」

研究代表者 西田 佳弘 名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科病院教授

研究要旨

多中心性細網組織球症（MRH）はきわめて希な疾患であり、病態、疫学、治療法、診療担当科などほとんど明らかになっていない。MRH の診療を担当する可能性が高いリウマチ科、皮膚科、整形外科、病理診断科に関して、全国の基幹施設に一次調査を行い、重複症例の可能性はあるが 50 例を超える MRH があることが判明した。患者・家族および診療担当者にとって MRH に関して適切な診療情報を得ることが困難である。国立がん研究センターの希少がんセンターが開設する「希少がんホットライン」に問い合わせのあった件数は 26,000 件を超えるが、その中に多中心性細網組織球症に関する問い合わせは 1 件もなかった。本疾患が腫瘍性疾患、その中でも悪性腫瘍としては認識されていないことが、希少がんとしての問い合わせがなかったことにつながったと考えられた。多中心性細網組織球症（MRH）の分子病態は明らかになっていない。本研究では、代表研究施設で経験した 2 症例に対して、Whole exome sequence, RNA シーケンス等を実施し、MRH の分子病態を解析した。2 症例においてそれぞれ KIF5B-FGFR1 融合および MAP2K1 変異が検出された。本研究結果は、MRH は腫瘍性疾患と考えるべきであり、その治療には化学療法が有用である可能性が示された。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

秋山 真志・名古屋大学大学院医学系研究科教授

小田 義直・九州大学大学院医学研究院教授

川井 章・国立がん研究センター中央病院科長

奥野 友介・名古屋大学医学部附属病院病院講師

松井 茂之・名古屋大学大学院医学系研究科教授

A. 研究目的

多中心性細網組織球症（以下 MRH）は、きわめてまれな疾患であり、病態、疫学、治療法、診療担当科などほとんど明らかになっていない。本邦における MRH の疫学を調査し、症例数、診療担当科、実施されている治療法、および病態を明らかにすることは診断基準・重症度を決めるだけでなく、適切な治療法の確立と発信、分子病態に基づく新規治療法の開発に寄与する。本研究では、(1) 疫学に関して、MRH を診療する機会があると思われる複数の科に対して基幹施設への全国一次調査の実施とそのデータに基づき二次調査票の作成、(2) 国立がん研究センター、希少がんセンターが開設している希少がんホットラインを通じての MRH 相談件数調査、(3) MRH 症例の病変と血液より遺伝子を抽出し、Whole exome sequence, RNA シーケンス等を

実施することにより MRH の病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究代表施設の倫理委員会で本疾患の疫学および治療法調査研究の承認を受け、MRH を診療する機会があると思われるリウマチ科、皮膚科、整形外科、病理診断科について全国の基幹施設に一次調査票を送付した。リウマチ科については日本リウマチ学会の教育施設に認定されている 597 施設、皮膚科・整形外科・病理診断科については全国大学病院 80 施設に送付した。一次調査の結果に基づいて、次に送付する二次調査票に記載する内容を検討した。

(2) 国立がん研究センターの希少がんセンターは、すべての希少がんの患者・家族、および担当する医療担当者の情報不足を解消し、最適な診断・治療が受けられる支援をするために「希少がんホットライン」を開設している。2014 年に開設され、そのデータは問い合わせ病名とともにリスト化されている。そのリスト中で、「多中心性細網組織球症」と病名で登録されている件数、内容を明らかにした。

(3) 研究代表施設である名古屋大学で経験した MRH 症例 2 例に対して、遺伝子解析研究の倫理委員会で承認を得、また患者より研究の同意を得た後に、

病変組織および血液より抽出した遺伝子に対して、全エクソームシーケンス (WES) と RNA シーケンスを実施した。また 2 症例について Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を実施した。

(倫理面への配慮)

全国調査については、アンケート返答施設において、既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにし、調査に関する情報の通知または公開を行い、対象者が拒否する機会を保障するために、対象者がアクセスしやすいウェブサイトなどで調査に関する情報公開を行う。希少がんホットラインの診療・相談情報を医学研究に利用する際には、個人情報保護を厳守し、個々の研究は、国の定める研究倫理指針にのっとり研究の計画を立て、各種研究倫理審査委員会で承認をされてから行う。ヒト遺伝子の取り扱いを含む研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。患者のプライバシーの保護等を念頭においたインフォームドコンセントを得た上で研究を実施する。調査データと、氏名、年齢などの個人データは切り離して管理することにより、個人が特定できないように配慮する。

### C. 研究結果

(1) 一次調査、1 回目の送付での回答施設数はリウマチ科が 318 施設 (53%)、皮膚科は 63 施設 (79%)、整形外科は 59 施設 (74%)、病理診断科は 44 施設 (55%) であった。回答のあった施設中、MRH の診療経験ありと返答のあった施設はリウマチ科 22/318 (6.9%)、皮膚科 13/63 (20.6%)、整形外科 4/59 (6.8%)、病理診断科 9/44 (20%) であった。回答のなかった施設に対して一次調査を再度依頼し、合計 2 回の一次調査により、リウマチ科は 413/597 (69%)、皮膚科は 74/80 (93%)、整形外科は 75/80 (94%)、病理診断科は 55/80 (69%) から回答が得られた。MRH の症例ありと返答のあった施設は、リウマチ科が 25/413 (6.1%)、皮膚科が 14/74 (19%)、整形外科が 5/75 (6.7%)、病理診断科が 14/55 (25%) であった。同一病院で複数科からの重複回答のあった可能性はあるが、一次調査で計 58 例の MRH 症例数があるとの結果となった。症状、担当診療科、診断法、実施した治療法、治療結果などの項目による二次調査票を作成した。

(2) 「希少がんホットライン」の問い合わせリストは 26,000 件以上あり、その中で「多中心性細網組織球症」と病名を名乗っての相談者は 0 名であった。「組織球症」は、約 3~5 名/月いるが、ランゲルハンス組織球症などの他の組織球増殖性疾患であった。

(3) WESの結果、症例1では明らかなドライバー変異

は検出されず、一方症例2ではMAP2K1のin-frame deletionとTET2のnon-sense mutationを検出した。RNAシーケンスにより、症例1で、KIF5BとFGFR1を含む新規のin-frame fusionを検出した。GSEA解析により、症例1ではKIF5B-FGFR1融合タンパク質のチロシンキナーゼ活性上昇を示唆するキナーゼの活性化が、症例2ではMAP2K1によるRAS-MAPKシグナル伝達経路の活性化を示唆するKRASシグナル伝達の上昇が示された。

### D. 考察

1937 年以来、MRH は 200~300 例のみが報告されているだけである。一次調査の結果であり、重複報告の可能性はあるが、50 例を超える回答があり、世界最大の症例集積、診療情報収集となる可能性がある。令和 2 年度には二次調査票を送付して、本邦における疫学調査データを構築し、診断基準、重症度の策定を目指す予定である。

MRH は、組織球症の名称が病名に含まれること、多くの臓器が冒される症例があること、難治性症例があること、超希少疾患であることから、患者・家族、医療者が適切な診療方法に関する情報入手することが困難である。その観点から、「希少がんホットライン」への問い合わせがあることを予想していたが、結果は 0 件であった。相談のなかった理由として、MRH が悪性疾患として捉えられず、リウマチ性疾患、関節破壊性の整形外科疾患、皮膚科の非悪性性の疾患と考えられている可能性がある。また、MRH が超希少疾患であるため、適切な診断が下されていない可能性がある。

これまで、MRH の分子病態はよくわかっていなかった。臨床症状が関節リウマチに似ていることから、各種の抗リウマチ薬が使用されてきたが治療抵抗性を示す症例が少なからず存在した。これまで MRH の分子病態を示す解析は実施されていない。2 症例と解析症例数は少ないが、本研究により、MRH が、LCH、エルドハイムチェスター病 (ECD)、および若年性黄色肉芽腫の患者に存在するものと同様の RAS-MAPK 経路またはチロシンキナーゼの異常な活性化によって引き起こされる腫瘍性疾患と見なされるべきであることを示唆している。MRH 患者で検出された KIF5B-FGFR1 融合および MAP2K1 変異は薬物治療が可能であり、FGFR1 または MEK 阻害剤を使用した標的療法は最近 ECD などの他の組織球性疾患で実証されているため MRH に対して有効な治療法となる可能性がある。

### E. 結論

国立がん研究センターの希少がんセンターの開設している「希少がんホットライン」の問い合わせ 26,000 件以上の中に、MRH に関する問い合わせはなかった。MRH が腫瘍性疾患、その中でも悪性疾患

としては認識されず、問い合わせがないことにながったと推測された。MRHは腫瘍性疾患と考えるべきであり、その治療には化学療法が有用である可能性が示された。今後、分子標的療法を含めたMRHの最適な治療アプローチの研究を進めるべきであることが示唆された。

## F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表 1. 論文発表

Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y.

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis.

Haematologica. 2019 Jun 6.

pii: haematol.2019.218735.

### 2. 国際学会発表

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis (Poster)

Tomohisa Sakai, Norihiro Murakami, Eisuke Arai, Hideaki Muramatsu, Daisuke Ichikawa, Shuji Asai, Yoshie Shimoyama, Naoki Ishiguro, Yoshiyuki Takahashi, Yusuke Okuno, Yoshihiro Nishida

The CTOS 2019 Annual Meeting

Tokyo (Japan) 2019.11.13-16

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 多中心性細網組織球症（MRH）の一次調査

記載年月日                      年                      月                      日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名： \_\_\_\_\_

### 多中心性細網組織球症症例

2010 年以降            1. なし            2. あり→            例  
（うち男性            例）

2019 年 1 年間        1. なし            2. あり→            例  
（うち男性            例）

#### 記入上の注意事項

1. 受診患者数は初診、再診を問わずご記入ください
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけてご返送ください。
3. 後日、各症例について二次調査を行います。合わせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

**2020 年 1 月 31 日（金）** までにご返送いただければ幸いです。

# MRH (多中心性細網組織球症) 二次調査 臨床情報

御施設名

診療科

御担当医

先生

e-mail : \_\_\_\_\_

TEL : \_\_\_\_\_

患者イニシャル (名・姓) : \_\_\_\_\_ 生年月日 (西暦) : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

診断時年齢 : \_\_\_\_\_ 才 性別 : \_\_\_\_\_ 診断日 (西暦) : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

前医 : 有 無 前医の診療科 : \_\_\_\_\_ 前医診断 : \_\_\_\_\_

病変部位 : 皮膚 (部位 \_\_\_\_\_) 関節 (すべて記載、左右も \_\_\_\_\_)

その他 (上記以外すべて記載 \_\_\_\_\_)

悪性腫瘍の合併 : 有 (疾患名 \_\_\_\_\_) 無

自己免疫疾患の合併 : 有 (疾患名 \_\_\_\_\_) 無

症状 : 痛み (部位 \_\_\_\_\_) 関節機能障害 (部位 \_\_\_\_\_)

倦怠感 その他 ( \_\_\_\_\_)

画像検査 : 単純 X 線 CT MRI PET その他 ( \_\_\_\_\_)

血液検査 : WBC ( \_\_\_\_\_ / $\mu$ l) 血小板数 ( \_\_\_\_\_ / $\mu$ l) CRP ( \_\_\_\_\_ mg/dL)

抗 CCP 抗体 ( \_\_\_\_\_ U/ml) 血沈 ( \_\_\_\_\_ mm) リウマトイド因子 ( \_\_\_\_\_ IU/ml)

病理診断 : 有 (採取部位 \_\_\_\_\_) 無

免疫組織染色 : CD1a (陰性 陽性) CD34 (陰性 陽性) CD207/langerin (陰性 陽性)

CD4 (陰性 陽性) CD11b (陰性 陽性) CD14 (陰性 陽性) CD45/LCA (陰性 陽性)

CD68/KP1 (陰性 陽性) CD68/PGM1 (陰性 陽性) CD163 (陰性 陽性)

CD33 (陰性 陽性) factor XIIIa (陰性 陽性) S100 (陰性 陽性) vimentin (陰性 陽性)

その他特記すべき事項 ( \_\_\_\_\_)

治療法 (NSAID、リウマトレックス、生物学的製剤、免疫抑制剤、抗がん剤など)

1: 治療内容 ( \_\_\_\_\_)

治療期間 ( \_\_\_\_\_) 効果 ( \_\_\_\_\_)

2: 治療内容 ( \_\_\_\_\_)

治療期間 ( \_\_\_\_\_) 効果 ( \_\_\_\_\_)

3: 治療内容 ( \_\_\_\_\_)

治療期間 ( \_\_\_\_\_) 効果 ( \_\_\_\_\_)

4: 治療内容 ( \_\_\_\_\_)

治療期間 ( \_\_\_\_\_) 効果 ( \_\_\_\_\_)

その他、特記すべき事項 ( \_\_\_\_\_)

最終経過観察日 : \_\_\_\_\_ 最終転帰 : 生存 死亡

死因 : 病原死 その他 (詳細 \_\_\_\_\_)