

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 病に関する疫学調査

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川峰夫

平成 30 (2018) 年 5 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	3
(添付資料)一次調査票、予備調査票、二次調査票		
II. 分担研究報告書		
1. Erdheim-Chester 病に関する調査研究		
	村上有香子	39
2. 施設と研究班の連携により適切な診断がされた Erdheim-Chester 病の一例		
	小倉高志	41
3. 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)		
	齋藤明子	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		46

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は世界的にも最多数の水準と考えられる。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 18 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
村上有香子 大阪大学医学部附属病院・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

2014 年までに累積で 650 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、マクロファージ由来のもの、悪性のもので、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。

ECDの浸潤臓器や症状は極めて多岐に渡る。中でも骨病変は96%に認めると言われており、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、呼吸器内科、皮膚科、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のであるのか、非腫瘍性・反応性のものである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。最近では”inflammatory myeloid neoplasia”モデルが提唱されており、組織球の前駆細胞にBRAF遺伝子変異などが生じてRAS-RAF-MEK-ERK経路が活性化すると、組織球への分化や増殖が亢進して組織球症の発症に寄与する、という腫瘍と炎症の中間的な病態である可能性も言及されている。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 α)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ており5年生存率が約8割に達したとする報告もあるが、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る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に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。二次調査にて十分な情報が得られた症例 38 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、疫学研究と遺伝子研究についてそれぞれ倫理審査を受けており、疫学研究について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、

また、遺伝子研究については東京大学大学院医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の審査と承認(承認番号 G10056-(1)、平成 27 年 3 月 30 日承認、平成 27 年 5 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。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) - 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_rinsyo.u.html#Erdheim

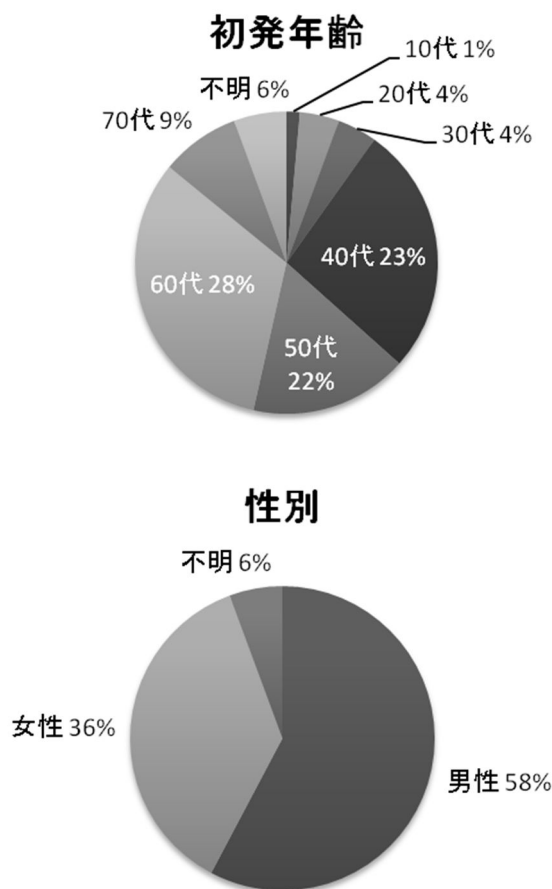
C . 研究結果

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

1570 部局、437 部局、合計 2007 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 症例に当研究班に直接 ECD として報告された症例を合わせ、さらに重複を除いて合計 81 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、49 症例の情報が得られ、一部情報が不十分な症例を除いて 48 症例(59%)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 48 例について、男性は 30 例(63%)、女性 18 例(37%)であった(図 2A~C)。発症時の年齢中央値は 50 歳(23-76)で、性別ごとでは男性で 48 歳(23-68)、女性で 56 歳(25-76)であった。診断時期は 2000 年以前が 6 例(13%)、2001 年から 2005 年が 9 例(19%)、2006 年から 2010 年が 10 例(21%)、2011 年以降が 23 例(48%)であった。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 13 例(27%)、骨痛・関節痛などの整形外科領域の骨症状を呈した者が 12 例(25%)、黄色腫、皮下腫瘍などの皮膚・軟部組織の症状を呈したものが

図 2 A

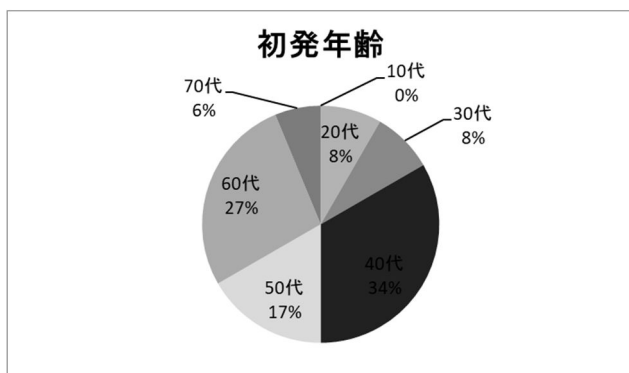


図 2 B

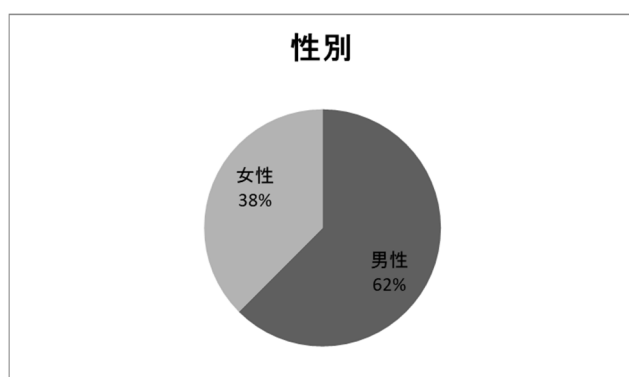
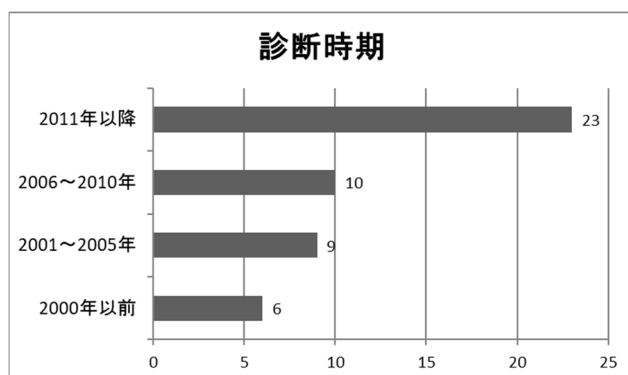


図 2 C



4 例(8%)、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(10%)、めまいや視力低下などの神経症状を呈した者が 7 例(15%)、呼吸困難感などの呼吸器症状を呈した者が 4 例(8%)であった(図 3A)。

確定診断の根拠となった臓器は骨組織が最も多く 26 例(54%)、眼窩内腫瘍、脳などの神経系臓器が 8 例(17%)、呼吸器が 5 例(10%)、皮膚・軟部組織が 6 例(13%)、心臓が 1 例(2%)、体網が 1 例(2%)、腹水により診断されたのが 1 例(2%)、であり、偶発的に発見された 4 例、剖検にて発見された 3 例を除くと、発症から診断までの期間の中央値は 1 年 2 カ月であり、半数以上が発症から診断までに 1 年以上を要していた(図 3B, C)。

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 48 例中 42 例(88%)が複数の臓器に渡って ECD の病変を認めていた。単一臓器のみの症例は骨のみが 6 例(13%)であった。各症例の浸潤臓器は骨への浸潤が 41 例(85%)、中枢神経への浸潤が 22 例(46%)、腎・後腹膜への浸潤が 24 例(50%)、循環器への浸潤が 26 例(54%)、皮膚・軟部組織への浸潤が 19 例(40%)、内分泌組織への浸潤が 20 例(42%)、呼吸器への浸潤が 16 例(33%)、消化器への浸潤が 6 例(13%)に見られた。その他に、歯肉、声帯、乳房、精巣、リンパ節、脾臓、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、または症状・画像所見の出現により判断した。

ECD に対しての積極的治療は 40 例(83%)に対して行われており、うち 38 例(79%)は保存的治療を行っていた。その内容は副腎皮質ステロイド単剤が 28 例(58%)、IFN が 15 例(31%)、放射線治療 5 例(10%)、シクロフォスファミド(cyclophosphamide ; CPA)が 5 例(10%)、イマチニブ(imatinib mesilate ; IM)が 5 例(10%)、シク

図 3A

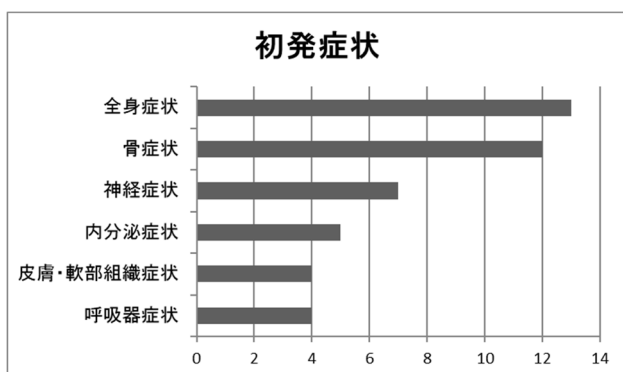


図 3B

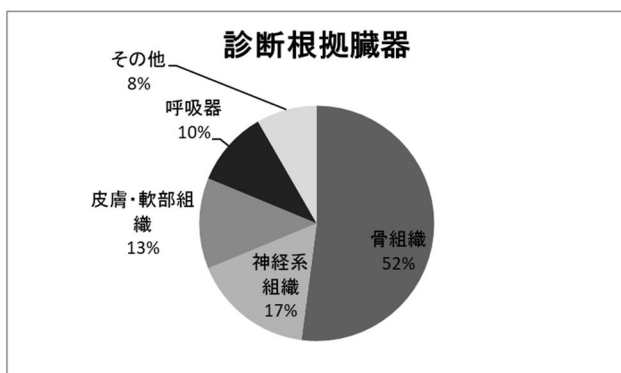


図 3C

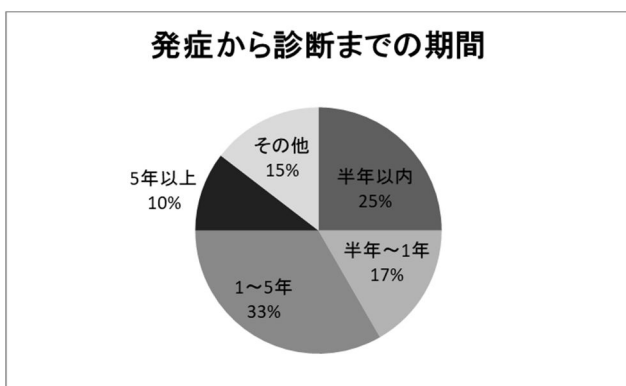
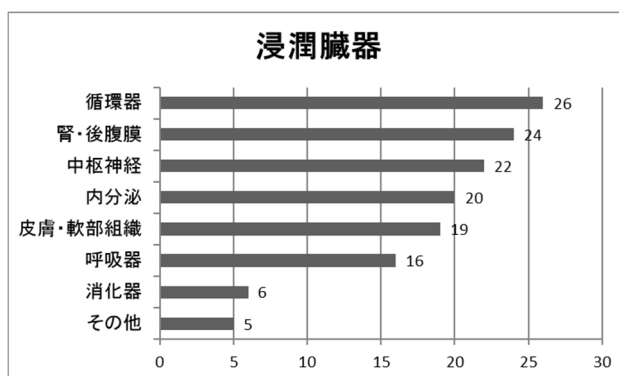


図 4



ロsporin(cyclosporin ; CyA)、エトポシド(etoposide ; 以下 VP-16)が 2 例の他、クラドリビン(cladribine ; 以下 2-CdA)、メトトレキサート(methotrexate ; MTX)などの化学療法が 1 例ずつであった(図 5)。また、1 例で肺移植が行われていた。造血器腫瘍に対し骨髄移植が行われた後、剖検にて ECD と診断された症例が 1 例あった。副腎皮質ステロイドに対しては 28 例中 21 例(75%)が、IFN に対しては 15 例中 12 例(80%)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。ただし何らかの治療を行った群と支持療法のみを比べると、発症時期からの生存期間に有意な差は見られなかった(p=0.21)。支持療法としては、骨病変の見られた 41 例中 11 例(27%)がビスフォスフォネートを使用していた。

図 5

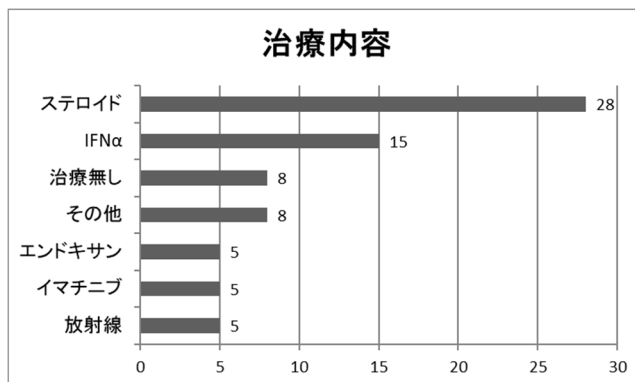


図 9 A 循環器病変

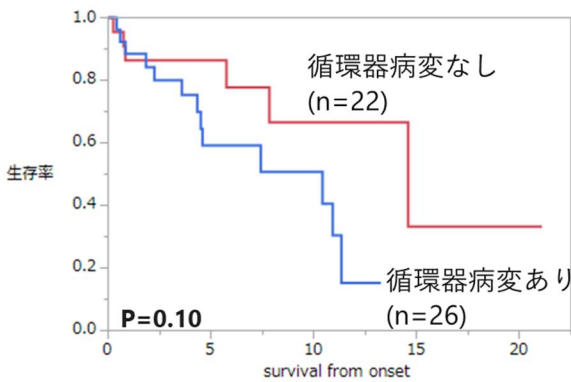


図 9 B 循環器症状

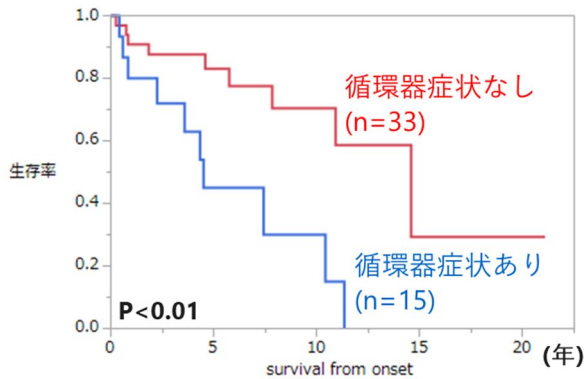


図 10 消化器病変

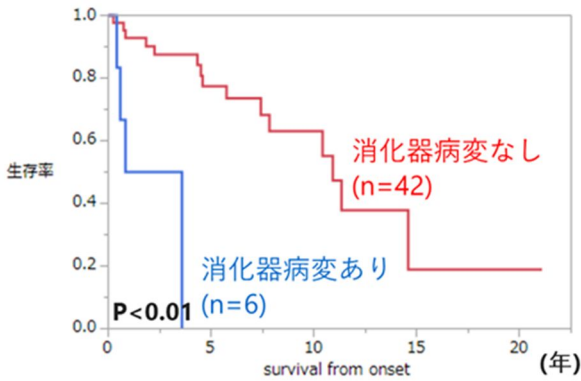


図 11 骨病変

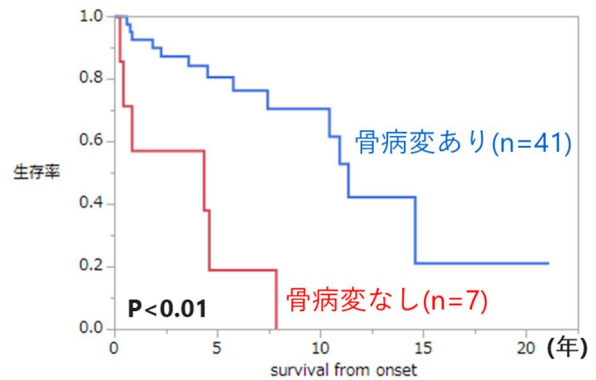
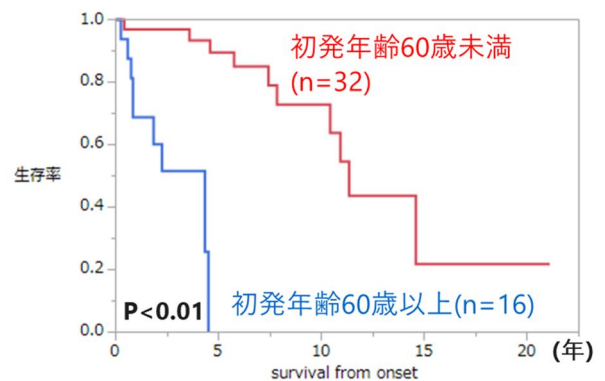


図 12 初発年齢

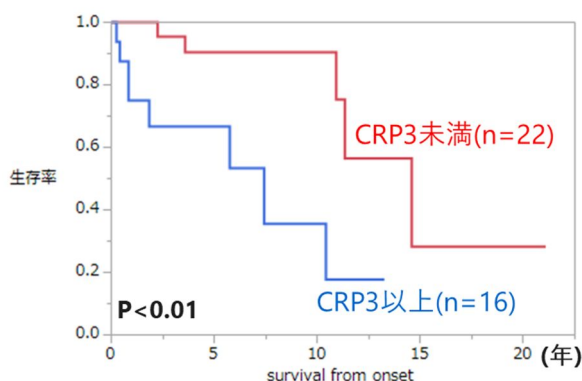


一方で、骨病変を有する症例は骨病変を有さない症例と比較して有意に生命予後が良かった(図 11、 $p<0.01$)。他病変は予後不良に関連するのに対し、骨病変のみは病変のある症例で生命予後が良いという対照的な結果となった。また、初発年齢が低いほど予後良好であり、発症時に 60 歳以上の症例

は 60 歳未満の症例に比べて有意に予後が悪かった(図 12、 $P<0.01$)。また、診断時の炎症反応の数値が 3 以上の症例では有意に予後が悪かった。(図 13、 $P<0.01$)。性別($p=0.80$)、LCH の併発の有無($p=0.44$)、経過中の IFN 治療の有無($p=0.93$)、経過中の副腎皮質ステロイド治療の有無($p=0.34$)、放射線照射の有無($p=0.37$)では予後に有意な差は見られなかった。

各浸潤臓器の病変のうち、循環器病変と消化器病変は併発する傾向が見られた($P<0.01$)。なお、今回の調査では症例の診断については各施設の診断による。7 割近く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。

図 13 初発時炎症反応



C-2-4 検体提供について

2018年5月現在、合計16例の検体を集積し、そのうち11症例(69%)でBRAF V600E変異陽性を確認した。他院で検査された症例も含めると、18例中12例(67%)がBRAF V600E変異陽性であった。

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。国内では本研究開始時まで英文・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症例はこれまでに世界で650例程度しか報告されていないが、実際の患者数は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75例中46例(61%)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えた。

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50代であり、患者の約8割は40代から70代が占めており、また男女比は1.7:1と概ねこれを裏付ける結果であった。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8%程度と少数に留まっている。

二次調査症例48例の5年生存率は71%と既報と比較して優れていた。各症例の発症時期を比較すると、図2に示したように最近に診断された症例が多くなっており、また有意差こそないものの最近診断された症例で予後がよい傾向であった。近年になって認知度の上昇から診断、治療の流れが円滑になっている可能性もあると考えられる。

既報の症例はIFN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(15例中12例、80%)、

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 は副作用も多く保険適用もないため、二次調査症例 48 例中 15 例と使用例は 3 割程度にとどまっており十分な症例数とは言い難い。また本研究の限界として、観察期間は IFN 使用開始ではなく発症時を起点としていることも解析に影響を与えたと考えられ、本研究の結果のみで各治療の有効性を評価すべきでなく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えられる。IFN と同様に、副腎皮質ステロイドや放射線治療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。これらの症状改善効果自体に関しても主治医判断によるもので客観的な基準によるものではないため、治療効果判定基準の策定が求められる。

ECD の浸潤臓器は極めて多岐に渡る。ECD の病変が 1 臓器に限定されている症例は 48 例中 6 例 (13%) 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 48 症例中 41 例と 85% 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えられる。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が 4 割、倦怠感 5 割弱に、不整脈・心不全などの循環器症状が 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。本研究でも 34 例中 29 例 (85%) で CRP 高値を認めており、さらに CRP 高値例では統計学的に有意ではなかったものの、予後が悪い傾向があった。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 CRP が低下していたとする結果であったが、個々の症例を見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。本研究でも 16 症例に BRAF 遺伝子 V600E 変異の解析を行っており、そのうち 11 例で陽性であった。NRAS 変異の解析は 7 例に行われ、いずれでも変異を認めなかった。

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とする報告と、反応性の疾患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、MAP2K1・MAPK9 などの遺伝子変異が存在することが報告されており、腫瘍性の疾患と考える傾向が強くなっている。一方で、類縁疾患のランゲルハンス細胞組織球症では病的なランゲルハンス細胞は病変のうち 8% に過ぎずその他は様々な炎症細胞の浸潤であるとも報告されており、反応性

疾患とする説も根強い。さらに最近では腫瘍と炎症の中間的な病態ではないかとも言われており (inflammatory myeloid neoplasia model)、未だ混沌とした状況である。

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、本研究で確認した症例のうち BRAF 変異を調べられていたのはわずか 3 例でありそれ以外の症例ではそもそも調べられていなかったが、本研究で収集した検体を用いて変異解析を行った症例も加えると合計 18 例中 12 例で BRAF 変異陽性であり、海外の報告よりやや多い頻度と考えられた。また、当初 allele specific PCR による BRAF 遺伝子変異解析を行ったが、解析方法の再度の検討の結果、Sanger 法による核酸増幅反応 (PCR) の系でも十分安定した検出が出来ることが確認できた。

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 33%、骨痛が 52%、黄色腫が 40%、眼球突出が 10%、尿崩症が 35%と眼球突出症状以外は既報と同程度となっている。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。

今回の調査で得られた結果では、骨病変が認められたのが 48 例 41 例(85%)と既報の約 96%に比べて低いことが特徴的であった。この点については、今まで認識されてこなかった骨病変を欠く

ECD が subcategory として存在している可能性がある。ただし症例数が少ないため偶然である可能性、日本特有の事象である可能性、ECD 以外の疾患が紛れている可能性(この可能性を排除するには中央診断を行う必要があると考えられる)などがあるため、症例の蓄積や他地域の ECD とデータを比較することなどが今後求められると思われる。

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、循環器症状を有する症例及び消化器症状を有する症例、発症時 60 歳以上の高齢者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二乗検定にて独立性の検定を行ったが有意ではなかった($p=0.22$)。

多変量解析では発症時年齢のみが有意な予後不良因子として検出されたが($p<0.01$, hazard ratio 11.39(2.09 – 96.6))、今回の研究では解析した因子数 6 に対して症例数が 48 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。

D-6 ECD の治療方針について

ECD の治療については IFN 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 135 µg 皮下注射を週 1 回、もしくは 180 µg 皮下注射を週 1 回、または IFN- 3mIU 皮下注射を週 3 回(高用量治療として 6-9mIU 皮下注射を週 3 回が行われる場合もある)、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ピン、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 などは副作用のために使用中断を余儀なくされた症例、十分な投与を行えていない症例も存在している。先の Blood では無症候性の一部の症例を除いて全例に治療を行うべきとされているが、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は検討の余地があるだろう。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選択を考えるべきである。

類縁疾患である 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 41 例中 25 例(61%)と既報と同程度であった。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。

今回の調査では副腎皮質ステロイドに対しては 28 例中 21 例(75%)、IFN に対しては 15 例中 12 例(80%)、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たとされるが、これらの効果判定は主治医判断による。Blood では、ステロイドや放射線は一時的な症状の緩和に役立つのみで有効性に乏しいとしており推奨されていない。今後、より客観的かつ統一的な治療効果判定基準を策定していくことが求められる。

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 に対してはまず対症療法を行い、かつ定期的な画像検査による経過観察を行う(症状や状態に応じて副腎皮質ステロイドや放射線療法が検討される場合もあるだろ

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 γ 、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が可能としている。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 ECD 診断基準について

これまでの ECD の疫学調査結果の解析により、平成 29 年 1 月班会議において下記のように診断基準案を作成した。

なお、診断基準については病理組織診による組織学的な所見を最重視し、特徴的な臨床所見の程度によって definite ECD もしくは possible ECD と分けた。特徴的な臨床所見については骨に画像上 ECD に特徴的な所見を有する場合は診断的価値が比較的高いと考えた。また、骨以外の好発部位における病変が指摘できる場合においても、2 組織以上有する場合には definite ECD として診断できるようにした。ECD に合致する病理所見に加えて臨床症状や徴候のみの場合においても、possible ECD として診断できるようにした。

今後この診断基準案をもって診断された ECD 症例の臨床経過や予後の解析を行うことで、より正確な ECD の疫学や臨床経過、病態についての研究が可能になるものと考えられる。

Erdheim-Chester 病診断基準案

Major criteria

- (1) ECD に合致する病理組織像を有する。病変部位の組織生検にて典型的には泡沫組織球 lipid-laden な組織球の浸潤を認め、組織球は CD68、CD163、Factor XIIIa 陽性であり、CD1a と Langerin(CD207)は陰性である。Touton 型の多核巨細胞をしばしば認める。
- (2) 骨に画像上 ECD に特徴的な所見を有する。特徴的な所見とは(特に長管骨 骨端部または骨幹端部の)、骨硬化像、骨溶解像、あるいはこれらの混合像である。
- (3) 骨以外の好発部位に ECD と考えられる病変を 2 組織以上有する。骨以外の好発部位には腎周囲 (hairy kidney)、大動脈周囲 (coated aorta)、肺 (小葉間隔壁の肥厚など)、心膜、中枢神経、後腹膜を含む。
- (4) 他疾患の除外。LCH や Rosai-Dorfman 病、その他の黄色肉芽腫など ECD との鑑別が問題になる他疾患を除外する。

Minor criteria

- (1) 骨以外の好発部位に ECD と考えられる病変を 1 組織有する。
- (2) ECD に合致する臨床症状・徴候を 1 つ以上有する。特徴的な所見とは骨痛、眼瞼黄色腫・播種性黄色肉芽腫、眼球突出、尿崩症である。
- (3) 病変部位の遺伝子検査で BRAFV600E 変異を有する。

上記について、

Major criteria のうち (1)を含む 2 つ以上で definite ECD と診断する。

Major criteria (1)のみを満たし、かつ Minor criteria 1 つ以上で possible ECD と診断する。

D-8 ECD 重症度分類について

本調査で得られた詳細な臨床情報と予後の相関の研究結果を踏まえ、平成 29 年 1 月および同 11 月に開催された班会議において、ECD 重症度分類案が下記のように策定された。

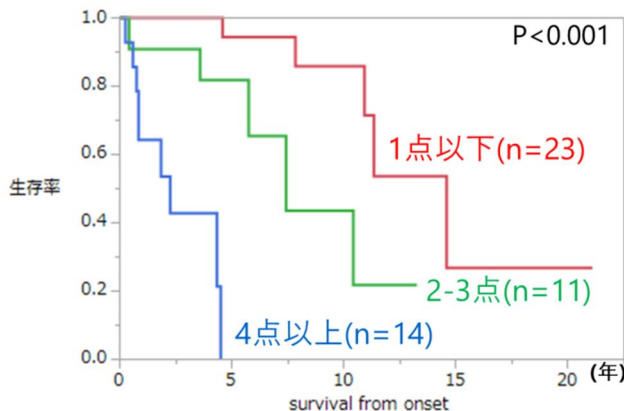
Erdheim-Chester 病重症度分類案

1. 初発年齢 60 歳以上：+3 点
2. CRP \geq 3：+2 点
3. 中枢神経病変を有する：+1 点
4. 消化器病変を有する：+1 点

・合計点数(0~7)が 4 点以上を高リスク群、2-3 点を中間リスク群、1 点以下を低リスク群と分類する。

上記の重症度分類で層別化した場合、本疫学研究対象患者 48 人の中央生存期間は高リスク群(14 人)2.6 年、中間リスク群(11 人)7.5 年、低リスク群(23 人)12.3 年となり、各群間に有意差が見られた(図 14, $p<0.001$)。現時点で難治性疾患である ECD においては、その予後予測については非常に重要な情報であり、患者・家族並びに医療者にとって疾患の十分な理解や治療方針の決定において非常に有益な情報と考えられる。

図 14 重症度分類別生存期間



D-9 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 48 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 6 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。また、診療に難渋しつつ ECD の診断にたどり着いたものの検査や治療の方針が分からず途方に暮れた担当医が、インターネットなどで検索するうちに本研究班にたどり着き連絡、相談を頂くケースもあった。海外からも 1 件ではあるが治療方針の相談を頂いて東京大学医学部附属病院を受診したケースがあり、こうした地道な活動の積み重ねにより今後の 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 81 例の ECD 症例を確認することができた。また、48 症例に関する二次調査の結果、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。また、これまでの本研究の結果から、ECD 診断基準案および重症度分類案を作成した。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 . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Maki H, Nannya Y, Imai Y, Yamaguchi S, Kamikubo Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M. Nonmyelomatous Ascites Resulting from the Increased Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor in Multiple Myeloma. *Intern Med.* 2018 Mar 1;57(5):725-727.

Matsuda K, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Arai S, Nakamura F, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. A therapeutic benefit of daptomycin against glycopeptide-resistant gram-positive cocci bloodstream infections under neutropenia. *J Infect Chemother.* 2017 Nov;23(11):788-790.

Matsuda K, Matsumoto Y, Yoshida M, Shimura K, Kaneko H, Inaba T, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M,. Hairy B-Cell Lymphoproliferative Disorder and its Differential Diagnosis: a Case with Long-Term Follow-Up. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017 Sep 1;9(1):e2017054.

Matsuda K, Taoka K, Jona M, Masuda A, Arai S, Nakamura F, Yatomi Y, Kurokawa M. Clinical features of hematological disorders with increased large granular lymphocytes (LGLs): a retrospective study. *Ann Hematol.* 2017 Dec;96(12):2113-2115.

Matsuda K, Toyama K, Toya T, Ikemura M, Nakamura F, Kurokawa M. Reactivation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Triggered by Antithymocyte Globulin. *Intern Med.* 2018 Feb 15;57(4):583-586.

Chiba A, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M. Cytomegalovirus antigenemia and end-organ disease in Japanese patients treated with bendamustine. *Leuk Lymphoma.* 2018 Mar;59(3):749-751.

Miyauchi M, Koya J, Arai S, Yamazaki S, Honda A, Kataoka K, Yoshimi A, Taoka K, Kumano K, Kurokawa M. ADAM8 Is an Antigen of Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Cells Identified by Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 2018 Mar 13;10(3):1115-1130.

Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M. Sequential development of monoclonal B cell

lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia. *Ann Hematol.* 2018 May;97(5):917-919.

Yanada M, Yano S, Kanamori H, Gotoh M, Emi N, Watakabe K, Kurokawa M, Nishikawa A, Mori T, Tomita N, Murata M, Hashimoto H, Henzan H, Kanda Y, Sawa M, Kohno A, Atsuta Y, Ichinohe T, and Takami A.

Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. *Leukemia and Lymphoma* 58(5): 1061-1067, 2017.

Shintani-Domoto Y, Shinozaki-Ushiku A, Okuma H, Kurokawa M, and Fukayama M. Laminar crystal deposition in large vessels in a patient with crystalglobulinemia. *Pahtology International,* 67(5): 269-272, 2017.

Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, Ibaraki T, Nakamura F, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, Fukuyama M, and Kurokawa M. Extranodal NK/T-cell Lymphoma in a living donor liver transplant recipient. *Annals of Hematology,* 96(6): 1051-1052, 2017.

Koya J, Ibaraki T, Yamazaki I, Nakamura F, and Kurokawa M. Acute basophilic leukemia with add(3)(q12) accompanied by histamine excess symptoms. *Annals of Hematology.* 96(7): 1197-1199 ,2017.

Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, and Kurokawa M.

Adiponectin enhances quiescence exit of murine hematopoietic stem cells and hematopoietic recovery through mTORC1 potentiation. *Stem Cells,* 35(7): 1835-1848, 2017.

Kondo T, Nagamura-Inoue T, Tojo A, Nagamura F, Uchida N, Nakamae H, Fukuda T, Mori T, Yano S, Kurokawa M, Ueno H, Kanamori H, Hashimoto H, Onizuka M, Takashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, and Ohashi K. Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *The American Journal of Hematology,* 92(9): 902-908, 2017.

Harashima S, Yoneda R, Horie T, Kayano

M, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, and Yoshiuchi K. Development of the Japanese Version of the Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Psychosomatics*;58(3): 292-298, 2017.

Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, Henzan T, Kusakabe S, Kobayashi N, Sugita J, Mori T, Kurokawa M, and Mori S. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after unrelated allogeneic bone marrow transplantation facilitated by the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow transplant*.23: 938-944, 2017.

Matsuda J, Kaburaki T, Taoka K, Yamashita H, Matsuda I, Tsuji K, Kamiya, Tanaka R, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M, Ohtomo K, and Aihara M. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell intraocular lymphoma. *British Journal of Haematology*, 179(2): 246-255, 2017.

Kawabata H, Tohyama K, Akira Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, H Kayano, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Kondo T, and the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: Results from a prospective multicenter registry. *International Journal of Hematology*, 106(3): 375-384, 2017.

Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, Fujisawa S, Yamauchi T, Yujiri T, Kakihana K, Ito Y, Kanamori H, Ueda Y, Miyata Y, Kurokawa M, Asou N, Ohnishi K, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Kiyoi H, Miyazaki Y, and Naoe T. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia*, 32(3): 626-632, 2018.

Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Tori

moto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakamura H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, and Kurokawa M, for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). *American Journal of Hematology*, 92(12): 1324-1332, 2017.

Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka K, Yujiri T, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, and Miyazaki Y. Prognostic impact of donor source on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes in adults with chronic myelomonocytic leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24(4): 840-848, 2018.

Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, Hidaka M, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Onizuka M, Ozawa Y, Eto T, Kurokawa M, Kahata K, Uchida N, Atsuta Y, Mizuta S, and Kako S. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *American Journal of Hematology*, 93(1): 47-57, 2018.

Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka K, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, and Miyazaki Y. Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24(4): 840-848, 2018.

Morita K, Nakamura F, Sakuishi K, Yamamoto T, Shimizu J, Tsuji S, and Kurokawa M. Successful management of chronic myeloid

leukemia with a complication of anti-SRP antibody-associated myopathy. *Leuk Lymphoma*, 58(5): 1242-1245, 2017.

Tsuruta-Kishino T, Koya J, Kataoka K, Narukawa K, Sumitomo Y, Kobayashi H, Sato T, and Kurokawa M. Loss of p53 induces leukemic transformation in a murine model of Jak2 V617F-driven polycythemia vera. *Oncogene*, 36(23), 3300-3311, 2017.

Wang Y, Tian H, Cai W, Lian Z, Bhavanasi D, Wu C, Sato T, Kurokawa M, Wu D, Fu L, Wang H, Shen H, Liang D, and Huang J. Tracking hematopoietic precursor division ex vivo in real time. *Stem Cell Research*, 9(1):16, 2018.

2. 学会発表

<国際学会>

Masahiro Uni, Yosuke Masamoto, Tomohiko Sato, Shunya Arai, Eiji Hara, and Mineo Kurokawa. Modeling ASXL1 Mutation Revealed Myelodysplasia Caused By Derepression of p16Ink4a through Aberrant PRC1-Mediated Histone Modification. (口演) 59th ASH Annual Meeting and Exposition Atlanta, GA, USA. December 9-12, 2017

Ayato Tsukamoto, Yosuke Masamoto, Koichiro Doi, Shunya Arai, Shinichi Morishita, Mineo Kurokawa. Acquired gene mutation of MAP4K2 identified from myelodysplastic syndrome patients confers azacitidine resistance. (ポスター) 59th ASH Annual Meeting and Exposition Atlanta, GA, USA. December 9-12, 2017

Kensuke Takaoka, Masahito Kawazu, Junji Koya, Akihito Yoshimi, Yosuke Masamoto, Hiroaki Maki, Takashi Toya, Takashi Kobayashi, Yasuhiro Nannya, Shunya Arai, Hironori Ueno, Kenshi Suzuki, Hironori Harada, Atsushi Manabe, Yasuhide Hayashi, Hiroyuki Mano, and Mineo Kurokawa. Human Germline HLTF E259K Mutation Identified in Familial MDS Patients Accumulates DNA Damage through Impaired PCNA Polyubiquitination. (ポスター) 59th ASH Annual Meeting and Exposition Atlanta, GA, USA. December 9-12, 2017

<国内学会>

Masashi Miyauchi, Junji Koya, Shunya Arai, Sho Yamazaki, Akira Honda, Keisuke Kataoka, Akihito Yoshimi, Kazuki Taoka, Keiki Kumano, and Mineo Kurokawa. Patient-Derive

d Induced Pluripotent Stem Cells Identify ADAM8 (CD156) as a Novel Antigen of TKI-resistant Chronic Myeloid Leukemia Cells. (口演) 第15回 幹細胞シンポジウム, 本郷, 2017.5.26-27

Arika Shimura-Nukina, Yosuke Masamoto, Yuki Kagoya, Shunya Arai, Mineo Kurokawa. Single-cell gene expression analysis reveals a novel candidate AML stem cell-associated antigen, ALCAM. (ポスター) 第15回 幹細胞シンポジウム, 本郷, 2017.5.26-27

Akiko Fujiwara, Kiyomi Morita, Fumihiko Nakamura, Takashi Toya, Junji Koya, Mineo Kurokawa. Intravenous bortezomib and steroid has same efficacy as subcutaneous bortezomib-based triple regimen (ポスター) 第42回 日本骨髄腫学会学術集会, 広尾, 2017.5.27-28

宮内 将、黒川 峰夫. 疾患由来人工多能性幹細胞を用いたチロシンキナーゼ耐性慢性骨髄性白血病細胞の表面抗原ADAM8 (CD156)の同定. (口演) 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会, 福岡, 2017.6.14-6.16

千葉晶輝、中村文彦、中崎久美、遠山和博、黒川峰夫. 日本人におけるベンダムスチンによるサイトメガロウイルス再活性化の単施設後方視的解析 (ポスター) 第57回 日本リンパ網内系学会総会, 新宿, 2017.6.29-7.1

森元 梓、森田 聖美、千葉 晶輝、藤岡 洋成、田岡 和城、中村 文彦、黒川 峰夫. コントロール不良な中枢神経浸潤を来した腸管症型T細胞リンパ腫の2例 (口演) 第7回 日本血液学会関東甲信越地方会, 松本, 2017.7.1

千葉晶輝、中村文彦、中崎久美、黒川峰夫. ベンダムスチンによるサイトメガロウイルス再活性化の単施設後方視的解析. (ポスター) 第15回 日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸, 2017.7.27-7.29

牧宏彰、吉見昭秀、嶋田崇史、荒井俊也、森田 剣、上久保靖彦、池川雅哉、黒川峰夫. Identification and functional analysis of Drebrin1, a binding protein of leukemia associated gene product BAALC (ポスター) 第76回 日本癌学会学術総会, 横浜, 2017.9.28-30

Kazuki Taoka, Kensuke Matsuda, Akira Honda, Shunya Arai, Mineo Kurokawa. Large granular lymphocyte expansion implies the favorable clinical outcomes following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (口演) 第76回 日本癌学会学術総会, 横浜, 2017.9.28-30

宇仁暢大、正本庸介、佐藤智彦、荒井俊也、黒川峰夫. ASXL1変異はPRC1による異常なヒスト

ン修飾制御に伴うp16Ink4aの脱抑制を介してMD Sを起こす(口演) 第76回 日本癌学会学術総会, 横浜, 2017.9.28-30

塚本彩人、正本庸介、土井晃一郎、荒井俊也、森下真一、黒川峰夫. 骨髓異形成症候群患者においてMAP4K2遺伝子変異の獲得はアザシチジン治療抵抗性をもたらす(口演) 第76回 日本癌学会学術総会, 横浜, 2017.9.28-30

高岡賢輔、河津正人、古屋淳史、吉見昭秀、牧宏彰、遠矢嵩、南谷泰仁、荒井俊也、上野博則、原田浩徳、林泰秀、間野博行、黒川峰夫. 家族性骨髓異形成症候群から得られたHLTF変異によりPCNAのポリユビキチン化が損なわれDNA損傷が蓄積する(口演) 第76回 日本癌学会学術総会, 横浜, 2017.9.28-30

Masahiro Uni, Yosuke Masamoto, Tomohiko Sato, Shunya Arai and Mineo Kurokawa ASXL1 mutation induces MDS with derepression of p16Ink4a via aberrant histone modification by PRC1.(口演)第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 2017.10.20-22

Kazutoshi Ebisawa, Junji Koya, Shunya Arai, Fumihiko Nakamura, Mineo Kurokawa. Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders(口演) 第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 2017.10.20-22

高岡賢輔、河津正人、古屋淳史、吉見昭秀、牧宏彰、遠矢嵩、小林隆、南谷泰仁、荒井俊也、上野博則、鈴木憲史、原田浩徳、真部淳、林泰秀、間野博行、黒川峰夫. 家族性MDSにおけるHLTF変異によりPCNAのポリユビキチン化が損なわれDNA損傷が蓄積する(口演) 第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 2017.10.20-22

松田健佑、古屋淳史、中崎久美、荒井俊也、中村文彦、黒川峰夫. 非輸血依存、非重症再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の有効性(口演) 第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 2017.10.20-22

牧宏彰、吉見昭秀、嶋田崇史、荒井俊也、森田剣、上久保靖彦、池川雅哉、黒川峰夫. 白血病関連遺伝子産物BAALCの結合蛋白質Drebrin1の同定及び解析(口演) 第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 2017.10.20-22

千葉晶輝、中村文彦、中崎久美、遠山和博、黒川峰夫. 再発難治性低悪性度B細胞リンパ腫患者のベンダムスチンによるサイトメガロウイルス再活性化の後方視的解析(口演) 第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 2017.10.20-22

松田健佑、本田晃、荒井俊也、牧宏彰、中崎久

美、黒川峰夫. ステロイド感受性急性GVHDの一時的再燃例では、入院加療を要する感染症が増加する(ポスター) 第40回 日本造血細胞移植学会総会, 札幌, 2018.2.1-3

伊藤雄介、遠山和博、本田晃、荒井俊也 黒川峰夫. 非血縁者間同種骨髓移植後に可逆性後頭葉白質脳症とHHV-6脳症を併発した急性骨髓性白血病の一例. (口演) 第8回 日本血液学会関東甲信越地方会, 東京, 2018.3.3

H . 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

(添付資料)

- 1 . 一次調査票
- 2 . 予備調査票
- 3 . 二次調査票

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

一次調査票

貴施設名： _____

施設住所： _____

御記入者： _____ 科

1 . 2005 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日までの期間に、貴施設において Erdheim-Chester 病と診断された症例はありますか？

はい

いいえ

「はい」と回答された方は、下記の質問にもお答えください。

2 . Erdheim-Chester 病と診断された症例について教えてください。

症例 1 : 男・女 年代 _____ 歳代 主治医 : _____ 科 先生

症例 2 : 男・女 年代 _____ 歳代 主治医 : _____ 科 先生

症例 3 : 男・女 年代 _____ 歳代 主治医 : _____ 科 先生

枠が不足する場合、裏面をお使い下さい。

3 . Erdheim-Chester 病に関する調査研究の二次調査にご協力頂けますか？

はい

いいえ

ご協力いただき、誠にありがとうございました。お手数ですが同封の封筒にて 8 月 25 日までにご返送ください。

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

Erdheim-Chester 病に関する調査研究 事務局 吉見昭秀

住所 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話： 03-5800-9045 03-3815-5411(代) 内線：35615

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 吉見昭秀

ayoshimi-ky@umin.ac.jp

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

予備調査票

貴施設名： _____

施設住所： _____

御記入者： _____ 科・部

1 . 2005 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日までの期間に、貴施設において Erdheim-Chester 病と診断された症例はありますか？

はい

いいえ

「はい」と回答された方は、下記の質問にもお答えください。

2 . Erdheim-Chester 病と診断された症例と、ご担当科(もしご在籍ならご担当先生のお名前)について教えてください。欄が不足する場合には裏面に御記載ください。

症例 1 : 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医 : _____ 科 _____ 先生 _____

症例 2 : 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医 : _____ 科 _____ 先生 _____

症例 3 : 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医 : _____ 科 _____ 先生 _____

症例 4 : 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医 : _____ 科 _____ 先生 _____

症例 5 : 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医 : _____ 科 _____ 先生 _____

ご協力いただき、誠にありがとうございました。お手数ですが同封の封筒にて 9 月 30 日までにご返送ください。

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

Erdheim-Chester 病に関する調査研究 事務局 吉見昭秀

住所 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話： 03-3815-5411(代) 内線：35615

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 吉見昭秀

ayoshimi-ky@umin.ac.jp

Erdheim-Chester病に関する調査研究 二次調査票

記入日	西暦	年	月	日
貴施設名				
御担当者	科			
御連絡先	e-mail:			
	TEL:		FAX:	

各患者毎に、下記の各項目にご記入ください。

患者背景	
ID	施設の診療IDの下5桁をご記入ください
患者性別・生年月	1. 男 2. 女 西暦 年 月生
既往歴(ある場合のみ)	1. 悪性腫瘍((年 月頃)) (1) 抗癌剤治療歴: あり or なし 種類: (年 月頃) 種類: (年 月頃) 種類: (年 月頃) (2) 放射線治療歴: あり or なし (Gy) (年 月頃) 2. その他((年 月頃)) 3. その他((年 月頃)) 4. その他((年 月頃))
家族歴(ある場合のみ)	Erdheim-Chester病: あり or なし その他:

発症～診断	
初発症状	時期: 年 月頃～
初診時期	西暦 年 月頃
受診契機	初発症状と同じ or ()
診断確定時期	西暦 年 月頃
診断確定した診療科	科
診断の根拠となった病理組織 (をつけて下さい)	骨・軟部組織 中枢神経 循環器(心臓、冠動脈) 大血管 呼吸器 腎・後腹膜臓器 皮膚 その他(消化管、精巣、甲状腺、骨格筋、乳房) 上記以外()
病変の見られた臓器	1. 骨・軟部組織 (生検の有無: あり or なし) 2. 中枢神経 (生検の有無: あり or なし) 3. 循環器(心臓、冠動脈) (生検の有無: あり or なし) 4. 大血管 (生検の有無: あり or なし) 5. 呼吸器 (生検の有無: あり or なし) 6. 腎・後腹膜臓器 (生検の有無: あり or なし) 7. 皮膚 (生検の有無: あり or なし) 8. その他(消化管、精巣、甲状腺、骨格筋、乳房) (生検の有無: あり or なし) 9. 上記以外(部位:) (生検の有無: あり or なし) 10. 上記以外(部位:) (生検の有無: あり or なし)

病理(確定診断の際の所見についてお答え下さい)

免疫染色				
CD68	Positive	Low	Negative	Not done
CD1a	Positive	Low	Negative	Not done
S100	Positive	Low	Negative	Not done
Langerin (CD207)	Positive	Low	Negative	Not done
病理レポートの写しがありましたら添付頂けると幸いです。				

遺伝子変異 (あり or なし or 検査未施行)

BRAF V600E 変異	検体()	Positive	Negative	Not done
その他	検査内容() 検体()	Positive	Negative	
その他	検査内容() 検体()	Positive	Negative	

症状・所見は「全身症状、皮膚、骨・軟部組織、中枢神経・内分泌、循環器・大血管、呼吸器、腎・後腹膜、その他」の計8項目に分類しています。各項目について症状・所見の有無をお答え下さい。

「ある」と記載された項目につきましては、詳細な症状・所見をご記入ください。

全身症状 (あり or なし)

1. 発熱	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
2. 倦怠感	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
3. 体重減少	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
4. 寝汗	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
5. (小児の場合)成長障害	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
6. その他	症状() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
	症状() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
	症状() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

骨・軟部組織 (あり or なし)	
症状・所見・疾患	
骨痛	あり or なし 場所() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	骨膜炎 骨梗塞) 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
検査所見	
XP・CTの所見	検査 Xp CT 上腕骨 橈骨 尺骨 大腿骨 脛骨 腓骨 その他() 更に詳しい場所をご記入ください: 骨幹部 骨幹端部 骨端部 所見: 硬化像 溶解像 混合像 左右対称性の有無: 有 無 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
(施行していれば) 骨シンチグラフィの取り込み像	上腕骨 橈骨 尺骨 大腿骨 脛骨 腓骨 その他() 更に詳しい場所をご記入ください: 骨幹部 骨幹端部 骨端部 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
(施行していれば) MRIの所見	撮影部位: 上腕骨 橈骨 尺骨 大腿骨 脛骨 腓骨) その他() 信号強度: T1 low high 混合 T2 low high 混合 Gd造影効果 有 無 その他() () 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

皮膚 (あり or なし)	
症状・所見・疾患	
黄色腫様丘疹	あり or なし 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
眼窩周囲黄色板腫様皮膚病変	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
検査所見	
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

中枢神経・内分泌 (あり or なし)

症状・所見・疾患	
尿崩症	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
眼球突出	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
汎下垂体機能低下症	有 or 無 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
小脳失調	あり or なし 駆幹失調 四肢運動失調 眼振 構音障害 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
検査所見	
施行した検査	頭部CT 頭部MRI 眼底検査
腫瘍陰影	あり or なし 検査 CT MRI 大脳(前頭葉 頭頂葉 側頭葉 後頭葉) 脳幹(中脳 橋 延髄) 小脳 髄膜 下垂体 頭蓋骨 顔面骨 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
乳頭浮腫	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

NYHA分類

- I度: 心疾患があるが身体活動には特に制約がなく、
日常労作により特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。
- II度: 心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの; 安静時または軽労作時には障害がないが、
日常労作のうち比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)によって、上記の愁訴が出現するもの
- III度: 心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの;
安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。
- IV度: 心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、
心不全症状または狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

循環器・大血管 (あり or なし)	
症状・所見・疾患	
心不全 (NYHA分類は前ページ参照)	あり or なし NYHA分類: 度 度 度 度 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
虚血性心疾患	あり or なし 場所: 右冠動脈 左主幹部 左前下行枝 左回旋枝 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
弁疾患	あり or なし AR MR AS MS 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
心膜炎	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
心タンポナーデ	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
血栓塞栓症	深在静脈血栓 肺塞栓 矢状静脈血栓 上大静脈閉塞 冠状静脈洞血栓 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
検査所見	
施行した検査	心電図 心エコー 心臓カテーテル検査 CT MRI
心電図異常	あり or なし PR短縮 洞ブロック 洞助脈 非梗塞性異常Q波 ST上昇 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
心筋肥厚	あり or なし 心室壁 心房壁 冠状溝 中隔 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
血管浸潤	あり or なし 胸部大動脈 腹大動脈 腕頭動脈 左総頸動脈 左鎖骨下動脈 冠動脈(右冠動脈 左主幹部 左前下行枝 左回旋枝) 肺動脈 腹腔動脈 上腸間膜動脈 腎動脈 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
血管狭窄	あり or なし 頸動脈 腹大動脈 腹腔動脈 上腸間膜動脈 腎動脈 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 二次症状の有無 あり or なし 脳梗塞 腸間膜梗塞 腎性高血圧 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

呼吸器 (あり or なし)

症状・所見・疾患	
呼吸困難 (Hugh-Jones分類はページ下参照)	あり or なし Hugh-Jones分類: 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
空咳	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
チアノーゼ	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
検査所見	
施行した検査	スパイログラム 動脈血液ガス検査 CT
換気障害	あり or なし (拘束性 閉塞性) 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
血ガス異常	あり or なし (低O2血症 高CO2血症 低CO2血症) 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
CT所見	あり or なし 小葉隔壁肥厚 小葉中心性結節性陰影 小葉溝肥厚 肺硬化 嚢胞形成 胸膜浸潤 胸膜肥厚 その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

Hugh-Jones分類

度: 同年齢・同体格の人と同様の労作が可能で、歩行、階段の昇降もできる。
度: 同年齢・同体格の健常人と平地では同様に歩行できるが、坂、階段ではついて行けない。
度: 平地でも健常人と一緒に歩けないが、自分のペースでなら平地なら1.6km(1マイル)以上歩ける。
度: 休まなければ平地でも50m以上は歩けない。
度: 会話や衣服の着脱でも苦しく、そのため外出もできない。

腎・後腹膜 (あり or なし)	
症状・所見・疾患 排尿障害	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
腹痛	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
水腎症	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
腎不全	あり or なし eGFR G1 G2 G3a G3b G4 G5 尿蛋白 A1 A2 A3 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
副腎不全	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状, 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状, 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
検査所見	
施行した検査	CT 尿路造影
腎腫大 (触知可能なもの)	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
尿管閉塞	あり or なし 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
尿管線維症	あり or なし 近位端 中央部 遠位端 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

GFRによる慢性期腎臓病の分類

GFR区分 (mL/分/1.73m ²)
G1期: GFR 90mL (正常)
G2期: GFR 60 ~ 89
G3a期: GFR 45 ~ 59
G3b期: GFR 30 ~ 44
4期: GFR 15 ~ 29
5期: GFR < 15

尿蛋白による慢性期腎臓病の分類

		A1	A2	A3
原疾患	糖尿病	尿alb定量 (mg/day) 尿alb/Cr比 正常 < 30	微量alb尿 30 ~ 299	顕性alb尿 300
	高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白量 (g/day) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) 正常 < 0.15	軽度蛋白尿 0.15 ~ 0.49	高度蛋白尿 0.5

その他 (あり or なし)

病変部位	
消化管	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
精巣	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
甲状腺	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
骨格筋	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
乳房	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

以下は治療内容についてお答え下さい。根治的治療は1st line, 2nd line, 3rd lineまででお答え下さい。また、治療反応性についてもご記入願います。

治療 (1st line)

積極的治療の有無	あり or なし
IFN-	あり or なし ありの場合、以下についても記載をお願いします。 250万 300万 500万 600万 900万 1000万 その他() 単位を 週3回 その他 週に()回
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 他の使用法()
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
PEG IFN- 2a	あり or なし ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 90µg 180µg その他() を 週1回 その他 週に()回
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 他の使用法()
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
ベムラフェニブ(ゼルボラフ)	あり or なし ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 1920mg/day × ()日間 or 1920mg/day 現在進行中

	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃) 960mg/day × ()日間 or 1920mg/day 現在進行中 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 その他の投与方法 () 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
その他の治療	
1:	ステロイド単独 投与量() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
2:	ステロイド、シクロフォスファミド併用 投与量() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
3:	放射線治療 (Gy) 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
4:	外科的切除 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
5:	クラドリピン(ロイスタチン) アナキンラ(キネレット) トシリツマブ(アクテムラ) インフリキシマブ(レミケード) 投与量() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
6:	その他 ()
治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容() 改善 : 身体症状・所見改善 画像所見改善 血液データ改善 : 具体的に() : その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 不変 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 増悪 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容() 改善 : 身体症状・所見改善 画像所見改善 血液データ改善 : 具体的に() : その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 不変 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 増悪 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容() 改善 : 身体症状・所見改善 画像所見改善 血液データ改善 : 具体的に() : その他() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 不変 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 増悪 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

治療 (2nd line)	
積極的治療の有無	あり or なし
IFN-	あり or なし ありの場合、以下についても記載をお願いします。

	250万 1000万	300万 その他()	500万	600万	900万	単位を
	週3回 その他 週に()回					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	他の使用法()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
PEG IFN- 2a	あり or なし ありの場合、投与量についても記載をお願いします。					
	90 µg	180 µg	その他()		を	
	週1回 その他 週に()回					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	他の使用法()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
ベムラフェニブ(ゼルボラフ)	あり or なし ありの場合、投与量についても記載をお願いします。					
	1920mg/day × ()日間		or		1920mg/day 現在進行中	
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	960mg/day × ()日間		or		1920mg/day 現在進行中	
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	その他の投与方法 ()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
その他の治療						
1:	ステロイド単独 投与量()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
2:	ステロイド、シクロフォスファミド併用 投与量()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
3:	放射線治療 () Gy					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
4:	外科的切除 部位()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
5:	クラドリピン(ロイスタチン)		アナキンラ(キネレット)			
	トシリツマブ(アクテムラ)		インフリキシマブ(レミケード)			
	投与量()					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
6:	その他 ()					
治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)						
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容()					
	改善	:	身体症状・所見改善	画像所見改善	血液データ改善	
		:	具体的に()			
		:	その他()			
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	不変					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	増悪					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容()					
	改善	:	身体症状・所見改善	画像所見改善	血液データ改善	
		:	具体的に()			
		:	その他()			
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	不変					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					
	増悪					
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃					

症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容()
	改善 : 身体症状・所見改善 画像所見改善 血液データ改善 : 具体的に() : その他()
	時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
	不変 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
	増悪 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃

治療 (3rd line)			
積極的治療の有無	あり or なし		
IFN-	あり or なし ありの場合、以下についても記載をお願いします。 250万 300万 500万 600万 900万 1000万 その他() 単位を 週3回 その他 週に()回 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 他の使用法() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃		
	PEG IFN- 2a	あり or なし ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 90 µg 180 µg その他() を 週1回 その他 週に()回 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 他の使用法() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃	
		ベムラフェニブ(ゼルボラフ)	あり or なし ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 1920mg/day × ()日間 or 1920mg/day 現在進行中 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 960mg/day × ()日間 or 1920mg/day 現在進行中 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃 その他の投与方法 () 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃
			その他の治療
1: ステロイド単独 投与量() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃			
2: ステロイド、シクロフォスファミド併用 投与量() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃			
3: 放射線治療 (Gy) 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃			
4: 外科的切除 部位() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃			
5: クラドリピン(ロイスタチン) アナキンラ(キネレット) トシリツマブ(アクテムラ) インフリキシマブ(レミケード) 投与量() 時期: 年 月頃 ~ 年 月頃			
6: その他 ()			
治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)			
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容() 改善 : 身体症状・所見改善 画像所見改善 血液データ改善 : 具体的に()		

	時期： : その他() 年 月頃 ~ 年 月頃 不変 時期： 年 月頃 ~ 年 月頃 増悪 時期： 年 月頃 ~ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容() 改善 : 身体症状・所見改善 画像所見改善 血液データ改善 : 具体的に() : その他() 時期： 年 月頃 ~ 年 月頃 不変 時期： 年 月頃 ~ 年 月頃 増悪 時期： 年 月頃 ~ 年 月頃

支持療法	
ビスホスホネート	あり なし
疼痛管理 WHO3段階徐痛ラダー	あり なし 第一段階(非オピオイド鎮痛薬±鎮痛補助薬) 第二段階(弱オピオイド鎮痛薬) 第三段階(強オピオイド鎮痛薬) その他()

血液検査

CRP	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			
ALP	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			
ESR	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			
その他 検査名() 病勢を反映するマーカーがあれば 以下にご記入ください	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			
その他 検査名()	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			
その他 検査名()	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			
その他 検査名()	初診時	mg/L			
	1st line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年	月頃
	現在	mg/L			

転帰

調査票記入時の状況	生存 or 死亡
(死亡していれば)死亡時期、死因	西暦 年 月
	1. 直接死因 (Erdheim-Chester病 or その他:) 発症から死亡までの時間: 約 年・月・日
	2. 1の元となった疾患 (Erdheim-Chester病 or その他:) 発症から死亡までの時間: 約 年・月・日
	3. 2の元となった疾患 (Erdheim-Chester病 or その他:) 発症から死亡までの時間: 約 年・月・日

遺伝子研究への参加の可否

Erdheim-Chester病の研究のため、 検体提供にご協力頂ける可能性は ございますか？	1: はい(ホルマリン保存検体) 2: はい(凍結保存検体) 3: いいえ
---	---

ご協力ありがとうございました。

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

研究分担者：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 81 例の ECD 症例のうち 48 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。大阪大学では昨年度より BRAF 及び BRAF-pseudogene の解析を行っていた 2 症例について論文として報告した。これにより FDA で承認されているベムラフェニブが本邦でも ECD に対してより広く使用できる可能性が期待された。また、新たに、脳黄色腫があり ECD 疑いであると診断された症例、同じく脳黄色腫と皮膚、消化器の黄色腫にて ECD と診断された症例についても現在遺伝子解析を行っている。

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、48 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、2 例では皮膚病変に変異は認められなかった。そのうち 1 例で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。

一方、大阪大学の 2 症例は以前の検索で BRAF V600E の変異はともに認められなかった。ところが、今回新たにゲノムを抽出し変異検索したところ、1 症例で変異が認めら

れた。また、BRAF の発現及び、それに関与するといわれている BREF-pseudogene の発現は 2 症例とも増加していた。

D．考察

ECD 発症の早期で活動期に当たる時期には BRAF V600E 変異のある細胞数が少なく検出が容易ではない可能性がある。このような場合でも BRAF 及び BRAF-pseudogene の発現は増加しており、病状が進行してから BRAF V600E 変異が明らかになる可能性がある。

今回 2 症例のみでこの遺伝子検索を行っているが、今後症例数を増やすことにより、ECD の病期、病勢と BRAF-pseudogene 及び BRAF の発現と変異とのかわりがより明らかになると思われる。

E．結論

ECD の発症に関して BRAF 遺伝子の占める役割は大きく、今後本邦でも BRAF 阻害薬であるベムラフェニブが主要な治療法になっていく可能性が高いことが示された。

F．研究発表

1. 論文発表

Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Kitayama K, Arase N, Murota H,

Hirayasu K , Arase H, Katayama I. Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in 2 Japanese patients with Erdheim-Chester disease. J Cutan Immunol Allergy. ; 1:16-22. 2018

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Hasegawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I. Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. J Dermatol Sci.;89(2):155-164. 2018

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I. Uncoupling of ER/Mitochondrial Oxidative Stress in mTORC1 Hyperactivation-Associated Skin Hypopigmentation. J Invest Dermatol.;138(3):669-678 2018

Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N; Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. Int J Urol.; 24(9):681-691. 2017

Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I. Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. J Dermatol.;45(3):372-373. 2018

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y,

Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A. Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudo-xanthoma elasticum. J Dermatol.;44(6):644-650. 2017

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex : A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 1;153(1):39-48. 2017

<書籍出版>

村上有香子、清原英司. 播種状黄色腫 (+ Erdheim-Chester病) :リンパ腫アトラス、編集 ; 岩月啓氏 文光堂 P111 2017

2. 学会発表
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
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

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

施設と研究班の連携により適切な診断がされた Erdheim-Chester 病の一例

研究分担者： 小倉 高志（神奈川県立循環器呼吸器センター副院長兼呼吸器内科部長）

研究要旨

Erdheim-Chester 病は、肺病変の合併は 20-50%に認められ、胸部 CT では小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性の結節、スリガラス状濃度上昇、胸水を伴うと報告されている。患者は 60 歳台の男性。右肩痛、呼吸困難を主訴として、胸部単純 CT で両側肺野の広義間質の肥厚、大動脈周囲の軟部陰影の肥厚より画像からエルドハイム・チェスター病が疑われた。呼吸器内科主治医が、「Erdheim-Chester 病に関する調査研究班」のホームページの検索から、班員の呼吸器内科医に相談した。班員の血液内科医、整形外科医にもコンサルトされ、右脛骨からの骨生検エルドハイム・チェスター病が診断された。難病研究事業による多職種連携が、この稀な疾患の適切な診断に有用だった一例である。

A.背景

Erdheim-Chester 病の稀な疾患であるが、昨年報告した疫学的調査では集積した 46 例のうち肺病変の合併は 16 例(35%)であり、呼吸器症状を有した例は 8 例であった。初発症状として呼吸困難感などの呼吸器症状を呈した者が 4 例(9%)であった。胸部 CT を検討できた 11 例では、小葉間隔壁の肥厚（7 例）という特徴的な画像所見を契機に診断される場合がある。

B.症例提示

X-2 年前から右肩痛が出現し、X-6 ヶ月前からは 37 程度の微熱及び全身倦怠感が出現。その後、咳嗽及び呼吸困難も出現。前医を受診して、胸部 CT での両側肺野のスリガラス影から間質性肺炎と診断され PSL:されるも改善なく、X 年 X 月に主治医施設を初診。

胸部 CT で、両側肺野の広義間質の肥厚、大動脈周囲や両腎周囲の軟部陰影の肥厚や腸間膜リンパ節の腫大を認め、画像からエルドハイム・チェスター病が疑われる(図 1)。経鼻カヌラで 1-2L/min の酸素投与状態。頭部造影 MRI や骨シンチでも、はエルドハイム・チェスター病を支持する結果。

呼吸器内科主治医が、「Erdheim-Chester 病に関する調査研究班」のホームページの検索から、班員の呼吸器内科医に相談した。班員の血液内科医、整形外科医にもコンサルトされ、右脛骨からの骨生検エルドハイム・チェスター病の組織診断がされた。

BRAF 遺伝子変異の陽性も確認された。
PSL:15mg にて経過観察された。

(本例、大阪赤十字病院症例)

図 1 胸部 HR-CT 像



小葉間隔壁の肥厚が目立つ

参考症例

(国立国際医療センター例)

図 2



参考症例

図 3 神奈川県立循環器呼吸器病センター例
胸部 HR-CT 像



粒状陰影に加え、小葉間隔壁の肥厚が目立つ

D . 考察

Erdheim-Chester 病では、昨年報告した疫学的調査でも、初発症状として呼吸困難感などの呼吸器症状を呈した者が 4 例(9%)であった。胸部 CT を検討できた 11 例では、小葉間隔壁の肥厚(7 例) という特徴的な画像所見を契機に診断される場合がある(図 2、3 に参考症例の胸部 CT を提示)。本例も、特徴的な CT 所見を糸口に、頭部造影 MRI や骨シンチを施行して本疾患が疑われた。ただ確定診断やその後の管理について、呼吸器内科主治医が、「Erdheim-Chester 病に関する調査研究班」のホームページの検索から、班員の呼吸器内科医に相談した。班員の血液内科医、整形外科医にも

コンサルトされ、適切に診断できた。班の存在は、本例のような稀な疾患の場合に極めて有用と考える。ただ、本例でも国内では保険未収載のインターフェロン の使用や BRAF 阻害薬の使用は困難であった。それらの薬剤の使用困難な状況については、今後の改善が必要である。

E . 結論

Erdheim-Chester 病患者は、呼吸困難を初発症状として受診して、CT 画像所見として、小葉間隔壁の肥厚は特徴的であるため、呼吸器内科医が初めてこの疾患を疑うことがある。本例では確定診断としては、肺からのアプローチではなく、骨生検が有用であった。稀な疾患である本症では、豊富な症例を経験している班員へのコンサルトと、多職種連携がその診断や管理に有用であると考えられた。

本研究に協力頂いた、東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 篠田裕介先生、大阪赤十字病院呼吸器内科 植松慎矢先生、大阪赤十字病院呼吸器内科 黄文禧先生、国立国際医療センター呼吸器内科 泉信有先生、東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 遠山和博先生に感謝の意を表す。

F . 研究発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

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」

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。

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、病変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、2005/3850 例(52%)であり、ECD と同定された 71 例への二次調査回答が回収された 38 例の患者背景・疾患特性(表 1)、治療内容(表 2)及びアウトカム(図 1)、予後因子(表 3)などの結果を以下に示す。

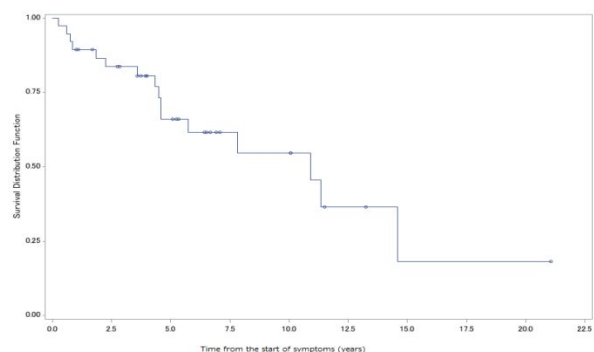
表 1. 患者背景・疾患特性

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

図 1. 全生存時間

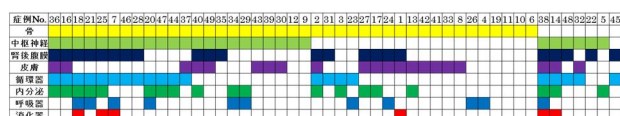


Time(year)	Survivor Function	Std.Error
1	0.8947	0.0498
2	0.8659	0.0559
3	0.837	0.0611
4	0.806	0.0662
5	0.6595	0.0856

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
	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



その後、追加 6 例 (合計 44 例) のデータが得られたため、現在解析中である。

D. 考察

ECD 症例 38 例の解析より、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。追加 6 例の情報も蓄積し検討する必要がある。

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。追加症例も含めた分析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
村上有香子、 清原英司	播種状黄色腫 (+ Erdheim-Chester病)	岩月啓氏	リンパ腫アトラス	文光堂	日本	2017	111

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maki H, Nannya Y, Imai Y, Yamaguchi S, Kamikubo Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M.	Nonmyelomatous Ascites Resulting from the Increased Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor in Multiple Myeloma.	Intern Med	57(5)	725-727	2018
Matsuda K, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Arai S, Nakamura F, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M.	A therapeutic benefit of daptomycin against glycopeptide-resistant gram-positive cocci bloodstream infections under neutropenia.	J Infect Chemother	23(11)	788-790	2017
Matsuda K, Matsumoto Y, Yoshida M, Shimura K, Kaneko H, Inaba T, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M.	Hairy B-Cell Lymphoproliferative Disorder and its Differential Diagnosis: a Case with Long-Term Follow-Up.	Mediterr J Hematol Infect Dis	9(1)	e2017054	2017
Matsuda K, Taoka K, Jona M, Masuda A, Arai S, Nakamura F, Yatomi Y, Kurokawa M.	Clinical features of hematological disorders with increased large granular lymphocytes (LGLs): a retrospective study.	Ann Hematol	96(12)	2113-2115	2017
Matsuda K, Toyama K, Toya T, Ikemura M, Nakamura F, Kurokawa M.	Reactivation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Triggered by Antithymocyte Globulin.	Intern Med	57(4)	583-586	2018

Chiba A, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M.	Cytomegalovirus antigenemia and end-organ disease in Japanese patients treated with bendamustine.	Leuk Lymphoma	59(3)	749-751	2018
Miyauchi M, Koya J, Arai S, Yamazaki S, Honda A, Kataoka K, Yoshimi A, Taoka K, Kumano K, Kurokawa M.	ADAM8 Is an Antigen of Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Cells Identified by Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells.	Stem Cell Reports	10(3)	1115-1130	2018
Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M.	Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia.	Ann Hematol	97(5)	917-919	2018
Yanada M, Yano S, Kanamori H, Gotoh M, Emi N, Watakabe K, Kurokawa M, Nishikawa A, Mori T, Tomita N, Murata M, Hashimoto H, Henzan H, Kanda Y, Sawa M, Kohno A, Atsuta Y, Ichinohe T, and Takami A.	Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide.	Leukemia and Lymphoma	58(5)	1061-1067	2017
Shintani-Domoto Y, Shinozaki-Ushiku A, Okuma H, Kurokawa M, and Fukayama M.	Laminar crystal deposition in large vessels in a patient with crystalglobulinemia.	Pahtology International	67(5)	269-272	2017
Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, Ibaraki T, Nakamura F, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, Fukuyama M, and Kurokawa M.	Extranodal NK/T-cell Lymphoma in a living donor liver transplant recipient.	Annals of Hematology	96(6)	1051-1052	2017

Koya J, Ibaraki T, Yamazaki I, Nakamura F, and Kurokawa M.	Acute basophilic leukemia with add(3)(q12) accompanied by histamine excess symptoms.	Annals of Hematology	96(7)	1197-1199	2017
Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, and Kurokawa M.	Adiponectin enhances quiescence exit of murine hematopoietic stem cells and hematopoietic recovery through mTORC1 potentiation.	Stem Cells	35(7)	1835-1848	2017
Kondo T, Nagamura-Inoue T, Tojo A, Namgamura F, Uchida N, Nakamae H, Fukuda T, Mori T, Yano S, Kurokawa M, Ueno H, Kanamori H, Hashimoto H, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, and Ohashi K.	Clinical impact of pretransplant use of multiple tyrosine kinase inhibitors on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia.	The American Journal of Hematology	92(9)	902-908	2017
Harashima S, Yoneda R, Horie T, Kayano M, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, and Yoshiuchi K.	Development of the Japanese Version of the Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	Psychosomatics	58(3)	292-298	2017
Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, Henzan T, Kusakabe S, Kobayashi N, Sugita J, Mori T, Kurokawa M, and Mori S.	Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after unrelated allogeneic bone marrow transplantation facilitated by the Japan Marrow Donor Program.	Biol Blood Marrow transplant	23	938-944	2017
Matsuda J, Kaburaki T, Taoka K, Yamashita H, Matsuda I, Tsuji K, Kamiya, Tanaka R, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M, Ohtomo K, and Aihara M.	Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell intraocular lymphoma.	British Journal of Haematology	179(2)	246-255	2017

Kawabata H, Tohyama K, Akira Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, H Kayano, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Kondo T, and the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.	Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: Results from a prospective multicenter registry.	International Journal of Hematology	106(3)	375-384	2017
Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, Fujisawa S, Yamauchi T, Yujiri T, Kakihana K, Ito Y, Kanamori H, Ueda Y, Miyata Y, Kurokawa M, Asou N, Ohnishi K, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Kiyoi H, Miyazaki Y, and Naoe T.	High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG.	Leukemia	32(3)	626-632	2018

<p>Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakamura H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, and Kurokawa M, for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.</p>	<p>A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study).</p>	<p>American Journal of Hematology</p>	<p>92(12)</p>	<p>1324-1332</p>	<p>2017</p>
<p>Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka K, Yujiri T, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, and Miyazaki Y.</p>	<p>Prognostic impact of donor source on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes in adults with chronic myelomonocytic leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan.</p>	<p>Biol Blood Marrow Transplant</p>	<p>24(4)</p>	<p>840-848</p>	<p>2018</p>
<p>Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, Hidaka M, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Onizuka M, Ozawa Y, Eto T, Kurokawa M, Kahata K, Uchida N, Atsuta Y, Mizuta S, and Kako S.</p>	<p>Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults.</p>	<p>American Journal of Hematology</p>	<p>93(1)</p>	<p>47-57</p>	<p>2018</p>

Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka K, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, and Miyazaki Y.	Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan.	Biol Blood Marrow Transplant	24(4)	840-848	2018
Morita K, Nakamura F, Sakuishi K, Yamamoto T, Shimizu J, Tsuji S, and Kurokawa M.	Successful managemnt of chronic myeloid leukemia with a complication of anti-SRP antibody-associated myopathy.	Leuk Lymphoma	58(5)	1242-1245	2017
Tsuruta-Kishino T, Koya J, Kataoka K, Narukawa K, Sumitomo Y, Kobayashi H, Sato T, and Kurokawa M.	Loss of p53 induces leukemic transformation in a murine model of Jak2 V617F-driven polycythemia vera.	Oncogene	36(23)	3300-3311	2017
Wang Y, Tian H, Cai W, Lian Z, Bhavanasi D, Wu C, Sato T, Kurokawa M, Wu D, Fu L, Wang H, Shen H, Liang D, and Huang J.	Tracking hematopoietic precursor division ex vivo in real time.	Stem Cell Research	9(1)	16	2018
Sekine A, Satoh H, Iwasawa T, Matsui K, Ikeya E, Ikeda S, Yamakawa H, Okuda R, Kitamura H, Shinohara T, Baba T, Komatsu S, Kato T, Hagiwara E, Ogura T.	Unilateral Upper Lung Field Pulmonary Fibrosis Radiologically Consistent with Pleuroparenchymal Fibroelastosis after Thoracotomy: A New Disease Entity Related to Thoracotomy.	Respiration	94	431-441	2017
Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S.	Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.	Respirology	22	1609-1614	2017

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Hasegawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I.	Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex.	J Dermatol Sci	89(2)	155- 164	2018
Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I.	Uncoupling of ER/Mitochondrial Oxidative Stress in mTORC1 Hyperactivation-Associated Skin Hypopigmentation.	J Invest Dermatol	138(3)	669- 678	2018
Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N.	Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy.	Int J Urol	24(9)	681- 691	2017
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I.	Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts.	J Dermatol	45(3)	372- 373	2018