

別添1

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

平成31年度～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

令和 3 (2021) 年 5月

別添2

目 次

I. 総合研究報告	
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	----- 1
西田佳弘	
(資料1.) 多中心性細網組織球症一次・二次調査用紙	----- 4
(資料2.) Hematologica論文	----- 7
(資料3.) 班会議資料	----- 11
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 22

## 「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はまだ世界から 200-300 例しか報告のない、疫学は不明とされている極めてまれな疾患である。破壊性多発性関節炎と皮膚粘膜病変を特徴として診断される。治療に抵抗して QOL 低下や長期療法を要する例が少なくない。本研究では、全国の皮膚科、整形外科、病理診断科大学施設 80、また日本リウマチ学会認定施設 596 施設に対してアンケートを送付して一次調査、二次調査票を送付し、疫学、診療実態を明らかにした。また希少がんホットライン調査による相談件数を調査した。希少がんホットラインデータでは多中心性細網組織球症の相談はなく、全国的に医療者、患者・家族から認識されていない疾患であることが示唆された。二次調査 49 例の結果より、診療を担当する科はリウマチ科が最も多く、次いで皮膚科が多いことが明らかとなった。男性 12 例、女性 37 例で、悪性腫瘍の合併は 8 例 16%、自己免疫疾患は 9 例 18%に合併し、推測した割合よりも少数であることが明らかとなった。関節病変は上肢に多く、大関節にも認めた。病理診断は 48 例でなされていた。病理診断に使用される抗体としては CD68 や CD1a、ランゲリンが多かった。薬物治療はプレドニン、メソトレキセートが多く使用されており、また有効性を認めるとの報告が多かった。生物学的製剤使用では有効例が多かった。これらの研究結果は診断基準作成の基盤データとなり、また現在までに実施されている診療方法が明らかとなった。これらの情報を学会や NPO 法人を通じて広く発信することは本疾患に罹患する患者・家族、診療を担当する医療者に対しての有益となる。49 症例は世界的に最大規模のデータであり、今後前向きで各種治療法の効果を解析することで適切な治療法を選択することが可能となり、また遺伝子解析結果を実施することにより新たな治療法開発へつながる可能性がある。

## 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

ける例があり、また治療法が確立されていないために様々な治療法が各施設で試され、その中で治療に抵抗してQOL低下や長期療法を要する例が少なくない。小児から成人まであらゆる年代に発症する可能性がある。本研究では、本疾患の疫学および現在本邦で実施されている治療法調査を、診療する可能性の高い整形外科、リウマチ科、皮膚科、小児科、そして病理診断科を通して全国的に実施し、本邦における多中心性細網組織球症の疫学と治療法の実態を明らかにし、本疾患の情報を広く発信するとともに診断基準を確立することを目的とする。

## A. 研究目的

多中心性細網組織球症はICD10コードではエルドハイム・チェスター病と同じく「その他の組織球症候群」に分類されているが、日本だけでなく世界的に疫学は不明とされている。破壊性多発性関節炎と皮膚粘膜病変を特徴として診断される。全身性炎症性の疾患であるため、肺を初めとする内臓も冒される。疾患が認識されていないことから他の組織球増殖性疾患と誤診されて不適切な診療を受

## B. 研究方法

本研究では(i)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る。(ii)皮膚科(分担者秋山)、小児科(分担者奥野)、整形外科・リウマチ科(代表者西田・分担者川井)、病理診断科(分担者小田)における本疾患の疫学調査を実施、治療法についても同様に調査する。(iii)国立がん研究センターの希少疾患ホットラインデータ調査を実施する。(iv)診断基準の確立の

基盤データを得る。(v)調査結果を各関連学会、難病情報センターホームページを通して発信する。

また、研究代表施設において経験した2症例に対してwhole exome sequence(WES)解析を実施することで本疾患の病態解明を行った。

以上を進めるために以下の研究を行う。

研究代表施設の倫理委員会で多中心性細網組織球症の疫学および治療法調査研究の承認を得た後に、一次調査は、多中心性細網組織球症の診療を担当していると推測されるリウマチ科、皮膚科、整形外科、病理診断科の全国80の大学施設に調査票を送付した。日本リウマチ学会認定351施設に対して調査票を送付した。一次調査で多中心性細網組織球症ありと返答のあった施設に対して二次調査としての診療実態調査を実施した。

「希少がんホットライン」の問い合わせリストから「多中心性細網組織球症」の病名で相談のあったものを調査した。

(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

「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。

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。

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。多中心性細網組織球症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施設に75症例の多中心性細網組織球症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。令和2年度に58施設に75症例にして二次調査を実施した。回答のあった65症例について重複症例16症例を除外し、最終的に49症例が抽出された。それらを対象として診療実態を明らかにした。地域別では関東が多いが、人数比でみると九州が多い結果となった。男性12例、女性37例で、診断年代については最近になるにつれて診断数が徐々に多くなっていた。診療科はリウマチ科が最も多く、次いで皮膚科が多かった。悪性腫瘍の合併は8例16%、自己免疫疾患は9例18%に合併していた。皮膚病変の部位は頭頸部、顔面、手指が多く、下肢は少なかった。関節病変は上肢に多く、大関節にも認められた。病理診断は48例でなされていた。病理診断に使用される抗体としてはCD68やCD1a、ランゲリンが多かった。血液データは正常値に近いものが多く、血沈の上昇は比較的多くの症例で認められた。薬物治療はプレドニン、メソトレキセートが多く使用されており、また有効性を認めるとの報告が多かった。DMARD、免疫抑制剤はSD症例が多かった。生物学的製剤使用では有効例が多かった。Bisphosphonate、デノスマブ、抗がん剤を使用した症例も存在した。

## D. 考察

二次調査の結果により、本邦49症例の多中心性細網組織球症に関する疫学が明らかとなり、従来本邦で実施されていた診療方法が明らかとなった。これらは診断基準構築に向けた基礎データとなる。まだ世界から200-300例しか報告のない多中心性細網組織球症についての世界最大の診療情報データベースとなった。多中心性細網組織球症2例のWES、RNAシーケンス解析により、本疾患が腫瘍性病変の可能性が高いことが判明し、またこの報告の後、海外の他研究室より2編の遺伝子異常の報告があった。本疾患はリウマチ性疾患やparaneoplastic syndromeの可能性が報告されてきたが、腫瘍性疾患である可能性が高いことを世界で初めて報告することができた。49症例を集積できたことに

より、症例を前向きに観察すれば各種治療法の効果に関する新たな知見が得られると考えられる。

これらの情報は多中心性細網組織球症の疫学、診療実態調査の結果として各学会（日本リウマチ学会、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本病理学会）を通じて、またNPO鶴舞骨軟部腫瘍研究会のホームページを通じて全国に情報を発信することで希少疾患診療の啓蒙活動につながり、本疾患に罹患する患者・家族への益するところが大きいと考える。

今後、本疾患に関して難治性疾患実用化研究事業の研究助成を取得することにより、今回集積された49症例について、患者の組織および血液を採取し、whole exome sequenceにより病因を解明し、治療法の開発をめざすことが可能になると考える。

## E. 結論

本邦における多中心性細網組織球症の疫学、診療実態が明らかとなった。診断基準の確立のためには症例数が少なく、診断にいたっていない症例を増やすなどのさらなる取り組みが必要である。世界的に49症例は最大規模のデータとなり、今後診断基準の作成、新規治療法の確立に寄与すると考える。

## 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*. 2020 Jan 31;105(2):e61-e64. doi:10.3324/haematol.2019.218735.

### 2. 学会発表

1. Sakai T, Murakami N, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y, Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis (Poster) The CTOS 2019 Annual Meeting, Tokyo (Japan) 2019.11.13-16
2. 西田佳弘、岡田貴士、杉浦英志、菱田愛加、杉山純也、金野鈴奈、超希少疾患に対するリハビリテーション医療の問題点：多中心性細網組織球症, 第 57 回日本リハビリテーション医学会 2020. 8. 19-22 国内オンライン, 口頭
3. 酒井 智久, 西田 佳弘, 奥野 友介, 村上 典寛, 生田 国大, 小池 宏, 伊藤 鑑, 石黒 直樹, 超希少

な骨・軟部腫瘍に対する全エクソーム解析の有用性と今後の展望, 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会 2020. 10. 15-16 国内オンライン, 口頭

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 資料1

### 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。

診療科 責任者様 ご担当医御侍史

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
「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

研究事務局 酒井 智久

### 多中心性細網組織球症の全国疫学調査 二次調査のお願い

拝啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

厚生労働省「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」班の多中心性細網組織球症(MRH: Multicentric Reticulohistiocytosis)の全国疫学調査にご協力いただきまして誠にありがとうございます。

一次調査において MRH の症例をご経験されている先生方に二次調査のお願いをお送りいたします。本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。

- 1) 過去10年間(2010年1月1日～2019年12月15日)にご経験されたMRH症例について、同封した二次調査票にご記入をお願いいたします。
- 2) 二次調査票はご経験症例数より多めに同封してございます。
- 3) 返信用切手が貼付してあります封筒にてご返送ください。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。所属する機関の長がその内容を把握できるようにしていただくと幸いに存じます。本調査は名古屋大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。ご不明な点がございましたら下記までお問い合わせください。

ご多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65  
名古屋大学医学部附属病院 整形外科  
「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」  
事務局 酒井智久、研究代表 西田佳弘  
電話：052-744-1908 FAX：052-744-2260

E-mail: [tosakai@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:tosakai@med.nagoya-u.ac.jp) あるいは [ynishida@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:ynishida@med.nagoya-u.ac.jp)

# 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 \_\_\_\_\_)

お忙しい中ご協力いただきまして心より感謝申し上げます。名古屋大学整形外科・リハビリテーション科 西田佳弘

### Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis

Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a very rare systemic disease, characterized by multiple destructive arthritic and papulonodular skin lesions that can also affect other organs including the lungs and heart.<sup>1</sup> MRH is classified as a group C histiocytosis (cutaneous and mucocutaneous histiocytosis)<sup>2</sup> with typical histopathological findings such as histiocytic infiltration, particularly of multinucleated giant cells with eosinophilic cytoplasm. From the first report in 1937, only 200-300 cases of MRH have been reported, and the molecular pathogenesis of MRH remains poorly understood. Given that its clinical manifestations are similar to those of rheumatoid arthritis (RA), it has been suspected that MRH is an autoimmune or inflammatory disease, and treatments similar to those for RA, including administration of corticosteroids, methotrexate, bisphosphonates, and several biological anti-inflammatory agents (etanercept, adalimumab, and infliximab), have been tried.<sup>3,4</sup> Although spontaneous remission is occasionally observed during the first ten years after diagnosis, functional prognosis is usually poor; joint replacement surgery has often been required because of the progression of destructive arthritis, and current treatment is inadequate, especially in severe cases.<sup>4</sup> In this study, we performed a comprehensive genetic analysis in two MRH patients to help elucidate its molecular pathogenesis.

We studied specimens from two patients with MRH and from 13 patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). One of our patients with MRH has been reported elsewhere.<sup>5</sup> Patients provided written informed consent. The Ethics Committee of the Nagoya University Graduate School of Medicine approved this study, which was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. We performed whole-exome sequencing (WES) and RNA sequencing in two patients with MRH. We performed PCR-amplicon-based targeted deep sequencing covering *BRAF* and *MAP2K1*, and RNA sequencing in 13 patients with LCH. Details of these

analyses are provided in the *Online Supplementary Methods*.

A 60-year old female (unique patient number 1, UPN1) visited our hospital because of multiple skin lesions that had first appeared when she was 52 years old. She had a history of breast cancer at the age of 48. Her family history was unremarkable. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography (PET) showed the accumulation of FDG in the polyarticular lesions of bilateral upper and lower extremities (Figure 1A). The histological findings of periarticular lesions showed infiltration of histiocytes and multinucleated giant cells (Figure 1C). Immunohistochemical analysis showed CD68 was positive in these cells, whereas LCH markers such as CD1a and Langerin were negative. No abnormalities were revealed in her blood test results, and no blasts appeared in her peripheral blood (*Online Supplementary Table S1*). We diagnosed the patient as having MRH based on the clinical and pathological features.

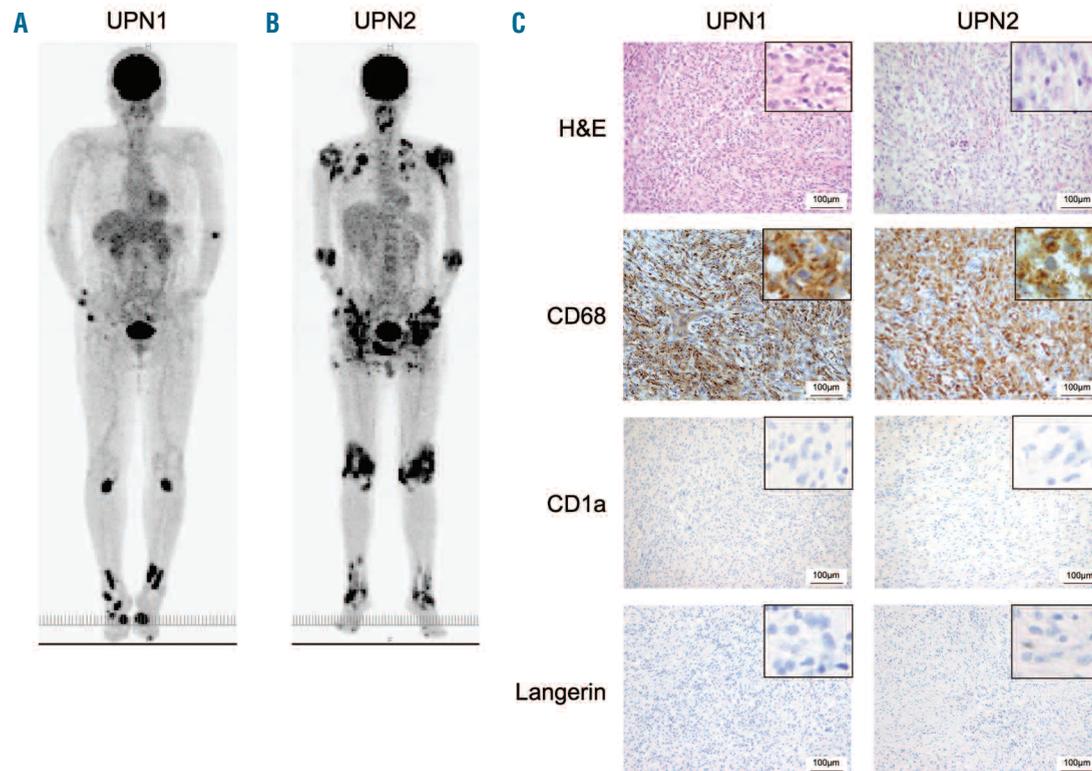
UPN2 was a 39-year old male who visited our hospital because of disturbances in his daily activities caused by polyarticular nodular lesions and arthralgia in addition to multiple skin lesions (erythematous papules) (*Online Supplementary Figure S1*).<sup>5</sup> He had no remarkable family history. At the age of 30, abnormal chest shadows were found on X-ray images at routine medical examination. A bronchoscopic biopsy revealed the infiltration of histiocytic cells. The disease was followed up without any intervention because of the lack of subjective symptoms. FDG-PET showed abnormal accumulation of FDG in the large and small joints of the body (including phalangeal joints) (Figure 1). We performed a biopsy of a periarticular lesion of the left elbow and diagnosed him as having MRH based on the typical histological findings similar to those of UPN1 (Figure 1C).

We performed WES using biopsy specimens containing histiocytic cells and peripheral blood mononuclear cells derived from the two patients with MRH. We identified eight non-synonymous somatic mutations in the histiocytic cells of each specimen, which were suggestive of clonal expansion (Table 1). While to the best of our

**Table 1.** Somatic mutations in multicentric reticulohistiocytosis.

UPN	Gene	Nucleic acid change	Amino acid change	VAF
UPN1	<i>TRPV3</i>	c.916G>A	p.V306M	0.15
UPN1	<i>BEND2</i>	c.1069G>A	p.V357I	0.13
UPN1	<i>PANK4</i>	c.512C>T	p.P171L	0.12
UPN1	<i>NOX1</i>	c.107C>T	p.A36V	0.12
UPN1	<i>CLUH</i>	c.713A>T	p.Y238F	0.11
UPN1	<i>ADH7</i>	c.811G>A	p.G271S	0.09
UPN1	<i>AKAP1</i>	c.335C>G	p.P112R	0.09
UPN1	<i>DOCK1</i>	c.689A>G	p.K230R	0.02
UPN2	<i>CDK2</i>	c.431C>G	p.P144R	0.13
UPN2	<sup>†</sup> <i>TET2</i>	c.2890C>T	p.Q964*	0.12
UPN2	<i>SYNE1</i>	c.12137C>T	p.T4046M	0.11
UPN2	<sup>†</sup> <i>MAP2K1</i>	c.305_310delAGATCA	p.103_104delIK	0.07
UPN2	<i>LIPG</i>	c.1276C>A	p.L426M	0.04
UPN2	<i>ZNF233</i>	c.16-2A>T	(exon 3)	0.04
UPN2	<i>LRIG2</i>	c.1576G>C	p.D526H	0.02
UPN2	<i>OTOF</i>	c.3614C>T	p.A1205V	0.02

Daggers indicate mutations for which identical mutations were reported as drivers in the literature or databases. UPN: unique patient number; VAF: variant allele frequency.



**Figure 1.** Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET) and histopathological findings of patients with multicentric reticulohistiocytosis (MRH). (A and B) FDG-PET images of Patient 1 (UPN1) (A) and Patient 2 (UPN2) (B). (C) Histopathological and immunohistochemical analyses of biopsy samples. Each inset shows higher magnification. H&E: Hematoxylin & Eosin.

knowledge UPN1 carried no identifiable driver point mutations, we detected an in-frame deletion of *MAP2K1* (encoding dual specificity mitogen-activated protein kinase 1, or MEK1, c.305\_310delAGATCA, p.103\_104delIK) and a nonsense mutation of *TET2* (encoding methylcytosine dioxygenase TET2, c.2890C>T, p.Q964\*) in UPN2. The *MAP2K1* mutation was located in the protein kinase domain of *MAP2K1*, and identical mutations have been reported as gain-of-function driver mutations in melanoma.<sup>6</sup> Taken together, the presence of driver and non-driver mutations suggested neoplastic clonal proliferation of histiocytic cells in MRH.

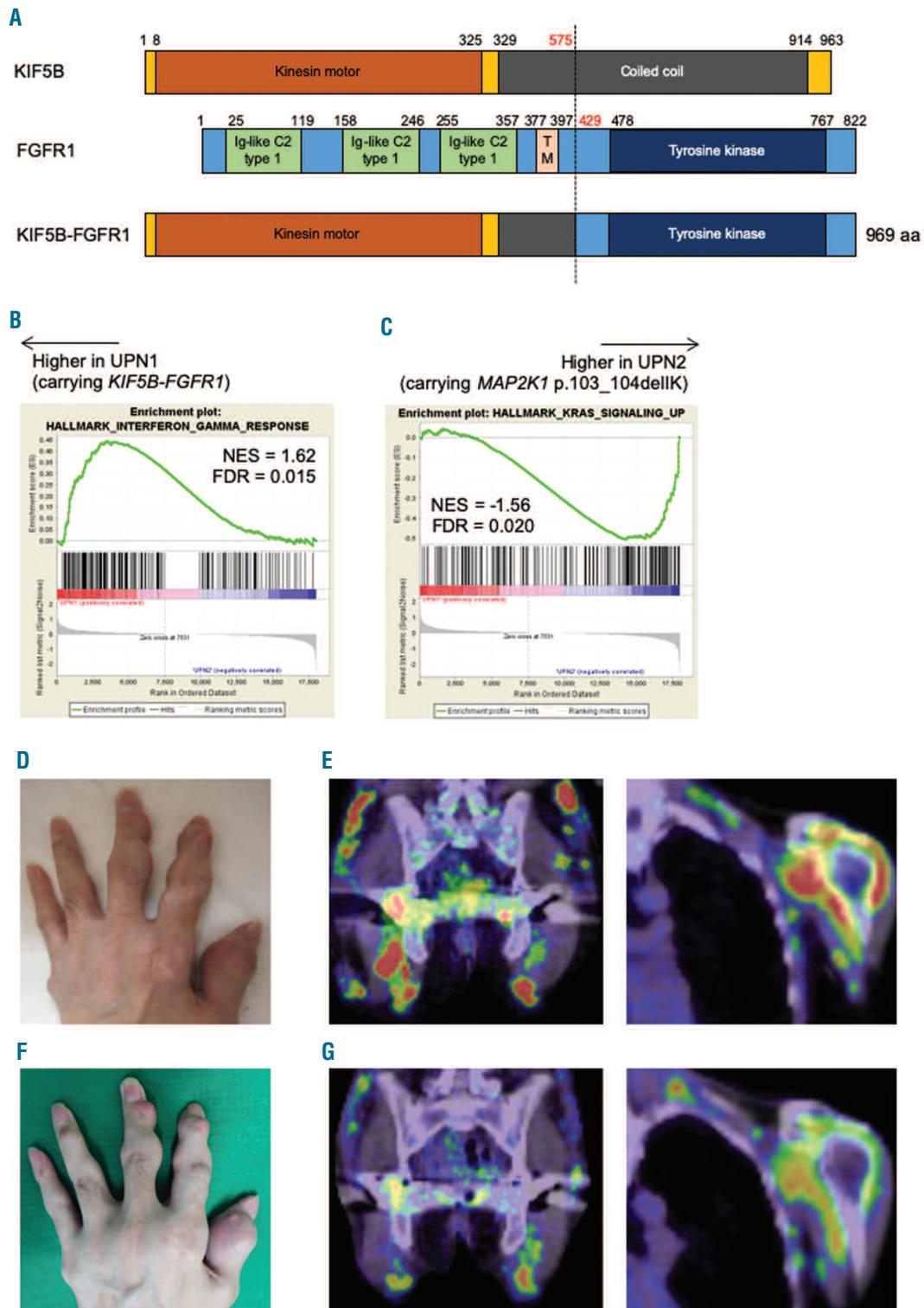
We identified a novel in-frame fusion involving *KIF5B* (encoding kinesin-1 heavy chain) and *FGFR1* (encoding fibroblast growth factor receptor 1 tyrosine kinase) in UPN1 (Figure 2A, *Online Supplementary Table S2* and *Online Supplementary Figure S3*) by RNA sequencing. The fusion protein contained the dimerization domain derived from *KIF5B*, which is known to activate RET (*KIF5B-RET*)<sup>7</sup> or ALK (*KIF5B-ALK*)<sup>8</sup> tyrosine kinases, and the tyrosine kinase domain derived from *FGFR1*, which drives breast cancer (*ERLIN2-FGFR1*),<sup>9</sup> lung squamous cell carcinoma (*BAG4-FGFR1*),<sup>9</sup> and hematologic malignancies (*BCR-FGFR1*).<sup>10</sup> This protein structure strongly suggests gain-of-function tyrosine kinase activity, and we analyzed the differential gene expressions between UPN1 and UPN2 to examine the function of the *KIF5B-FGFR1* fusion protein. We found 69 and 191 genes significantly over-expressed in UPN1 and UPN2 with adjusted *P*-values <0.1, respectively (*Online Supplementary Table S3*). A gene set enrichment analysis revealed marked enrichment of genes up-regulated in response to tyrosine kinase activation in UPN1, suggesting upregulation of

tyrosine kinase activity of the *KIF5B-FGFR1* fusion protein. On the other hand, UPN2 showed enrichment of genes up-regulated in KRAS signaling, indicating the activation of RAS-MAPK signal transduction pathway by the mutated *MAP2K1* (Figure 2B and C).

Because patients with MRH harbored a *MAP2K1* mutation similar to that observed in patients with LCH, and an *FGFR1* tyrosine kinase fusion, which had not been reported in LCH, we guessed that the tyrosine kinase fusions like the *KIF5B-FGFR1* might be present in LCH. To test this hypothesis, we performed a mutational analysis including targeted deep sequencing and RNA sequencing in 13 patients with LCH (*Online Supplementary Table S4*). Within 13 patients, eight and two harbored a *BRAF* p.V600E mutation and a *MAP2K1* p.102\_103delEI mutation, respectively. The remaining three patients carried no *BRAF* mutations, *MAP2K1* mutations, or fusion genes.

When the expression profiles were compared between MRH and LCH, LCH showed upregulation of the genes associated with maturation of dendritic cells in response to inflammatory signals (LINDSTEDT\_DENDRITIC\_CELL\_MATURATION\_A and LINDSTEDT\_DENDRITIC\_CELL\_MATURATION\_B) (*Online Supplementary Table S5* and *Online Supplementary Figure S4*). This finding suggests that the source of tumor cells in MRH might be different from that in LCH, in which marked enrichment of genes associated with DC progenitors and late DC has been reported.<sup>11</sup>

The mutational analysis in our study suggests that MRH should be considered a neoplastic disease caused by the activation of the RAS-MAPK pathway similar to that present in patients with LCH, Erdheim-Chester dis-



**Figure 2. Genetic lesions and treatment response in patients with multicentric reticulohistiocytosis (MRH).** (A) Structure of predicted KIF5B-FGFR1 fusion protein. Numbers indicate amino acid residues. Kinesin motor: kinesin motor domain; coiled coil: coiled coil domain; Ig-like C2 type1: immunoglobulin-like C2-type1 domain; TM: transmembrane domain. (B and C) Gene set enrichment analysis comparing the expression profiles obtained from Patient 1 (UPN1) and Patient 2 (UPN2). The genes in the HALLMARK\_INTERFERON\_GAMMA\_RESPONSE gene set were up-regulated in UPN1, whereas those in the HALLMARK\_KRAS\_SIGNALING\_UP were up-regulated in UPN2. NES: normalized enrichment score; FDR: false discovery rate. (D and F) Picture of the left hand of UPN2 before (D) and after (F) chemotherapy showing shrinkage of the periarticular masses, a reduced redness of the skin, and increased wrinkles in the joints. (E and G) Positron emission tomography-computed tomography findings of periarticular lesions of pelvis and left shoulder in UPN2 before (E) and after (G) chemotherapy.

ease (ECD), and juvenile xanthogranuloma, all of which are classified as L group or C group histiocytosis.<sup>11</sup> We hypothesized that chemotherapy resembling that for LCH might be effective in these patients, and upon approval by our institutional review board, we performed chemotherapy used for LCH (JLSG-02 induction A chemotherapy) (Online Supplementary Table S6) to patient UPN2 who harbored *MAP2K1* and *TET2* mutations in his histiocytes.

The patient's disease had been resistant to RA-like immunosuppressive therapies, and he had undergone total joint replacements of the left knee and bilateral hips because of intractable pain emanating from destructive arthritis. After starting chemotherapy, the periarticular masses gradually decreased in size and became soft (Figure 2D and F) and the subjective symptoms including the right knee pain improved. As a result of this response, the patient's right knee did not require the joint replacement surgery that had been considered inevitable before starting chemotherapy. Moreover, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scan after the treatment showed decreased metabolic activity of tumorous and inflammatory cells (Figure 2E and G). The maximum standardized uptake value (SUVmax) of the right femoral mass decreased from 15.11 to 6.89. However, we had to stop the treatment course because of peripheral neuropathy and reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) that were thought to be chemotherapy adverse-associated events.

Our results suggest that MRH is not an autoimmune or an inflammatory disease but a neoplastic one that may be caused by an aberrant activation of the RAS-MAPK pathway or tyrosine kinases. Both pathways are implicated in the molecular pathogenesis of several histiocytic neoplasms.<sup>11</sup> Both genetic alterations detected in the patients with MRH (*KIF5B-FGFR1* fusion and *MAP2K1* deletion) are druggable, and targeted therapies using FGFR1 or MEK inhibitors may be effective treatments for patients with MRH, as their efficacies have been recently demonstrated in other histiocytic diseases such as ECD.<sup>11</sup>

In current clinical practice, the diagnosis of MRH is completely based on clinical presentation and not on genetic abnormalities. Because our study is limited in terms of the number of patients, the genetic background of MRH still needs to be explored. Further identification of mutations in MRH will clarify the relationships with other hematologic malignancies that share similar mutations with MRH, including myeloproliferative neoplasm or acute leukemia with *FGFR1* rearrangement.<sup>12</sup>

On the basis of the results of our mutational analysis, we administered chemotherapy therapy similar to that used to treat LCH in a patient with the *MAP2K1* mutation. Although we had to stop the chemotherapy because of adverse events (peripheral neuropathy and RCVS), especially attributed to vincristine,<sup>15</sup> we observed improvement in both subjective and objective symptoms, and we think our patient had a partial but clinically substantial good response.

In summary, our results indicate that MRH should be considered a neoplastic disease and suggest promising effects of chemotherapy for its treatment. Further studies are warranted to contribute to the development of optimal therapeutic approaches for MRH, possibly including molecular targeted therapies.

Norihiro Murakami,<sup>4\*</sup> Tomohisa Sakai,<sup>2\*</sup> Eisuke Arai,<sup>2</sup> Hideki Muramatsu,<sup>4</sup> Daisuke Ichikawa,<sup>1</sup> Shuji Asai,<sup>2</sup> Yoshie Shimoyama,<sup>3</sup> Naoki Ishiguro,<sup>2</sup> Yoshiyuki Takahashi,<sup>4</sup> Yusuke Okuno<sup>4\*\*</sup> and Yoshihiro Nishida<sup>5\*\*</sup>

\*NM and TS contributed equally to this work. \*\*YO and YN contributed equally to this work as co-senior authors.

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine; <sup>2</sup>Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine; <sup>3</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital; <sup>4</sup>Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital and <sup>5</sup>Department of Rehabilitation, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

*Acknowledgments: the authors acknowledge all clinicians (particularly Drs Nakano and Hirata for providing the data of pre-referral hospital), the patients, and their families. The authors thank Ms. Yoshie Miura, Ms. Yuko Imanishi, and Ms. Hiroe Namizaki for their valuable assistance. The authors acknowledge the Division for Medical Research Engineering at the Nagoya University Graduate School of Medicine for providing technical support, and the Human Genome Center, Institute of Medical Science, the University of Tokyo (<http://sc.hgc.jp/shirokane.html>) for providing super-computing resources.*

Correspondence: YOSHIHIRO NISHIDA  
ynishida@med.nagoya-u.ac.jp  
doi:10.3324/haematol.2019.218735

Information on authorship, contributions, and financial & other disclosures was provided by the authors and is available with the online version of this article at [www.haematologica.org](http://www.haematologica.org).

## References

- Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):524-531.
- Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672-2681.
- Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, Hunter JC, Gershwin ME. Multicentric Reticulohistiocytosis: a Rare Yet Challenging Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):281-289.
- Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, Tariq H. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. *Springerplus.* 2016;5:180.
- Nishida Y, Asai S, Arai E. Multicentric reticulohistiocytosis misdiagnosed as tenosynovial giant cell tumour. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug 11. [Epub ahead of print]
- de Unamuno Bustos B, Murria Estal R, Perez Simo G, et al. Towards Personalized Medicine in Melanoma: Implementation of a Clinical Next-Generation Sequencing Panel. *Sci Rep.* 2017;7(1):495.
- Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. *KIF5B-RET* fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 2012;18(3):375-377.
- Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. *KIF5B-ALK*, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3143-3149.
- Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable *FGFR* gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(6):636-647.
- Demiroglu A, Steer EJ, Heath C, et al. The t(8;22) in chronic myeloid leukemia fuses BCR to *FGFR1*: transforming activity and specific inhibition of *FGFR1* fusion proteins. *Blood.* 2001;98(13):3778-3783.
- Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov.* 2016;6(2):154-165.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
- Sankhe S, Kamath N, Sahu A. A rare case of chemotherapy induced reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient of acute lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(4):1012-1014.

# 一次調査送付



58施設 75症例

二次調査1回目送付

二次調査2回目送付



回答: 65症例

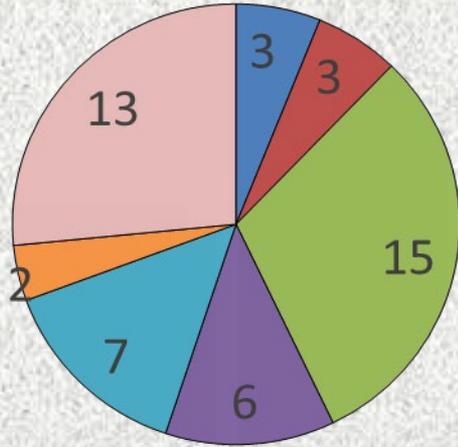


16症例重複

49症例

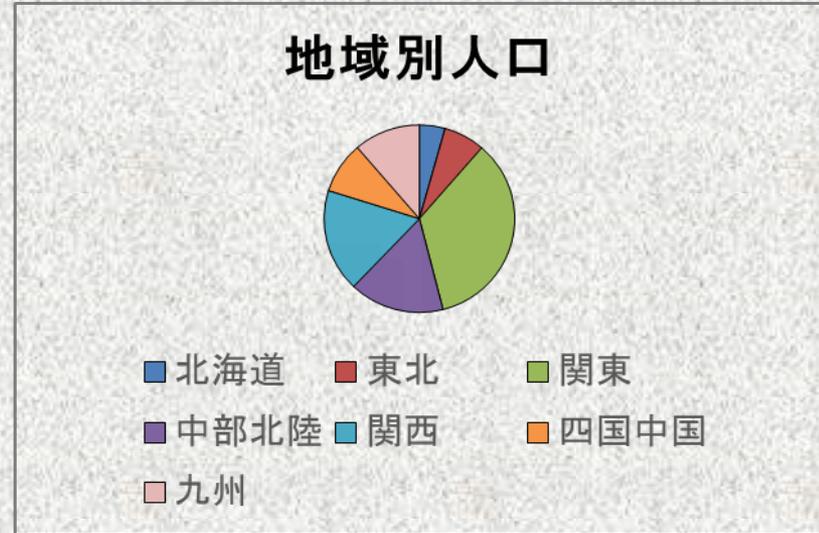
データ集計

### 地域別MRH

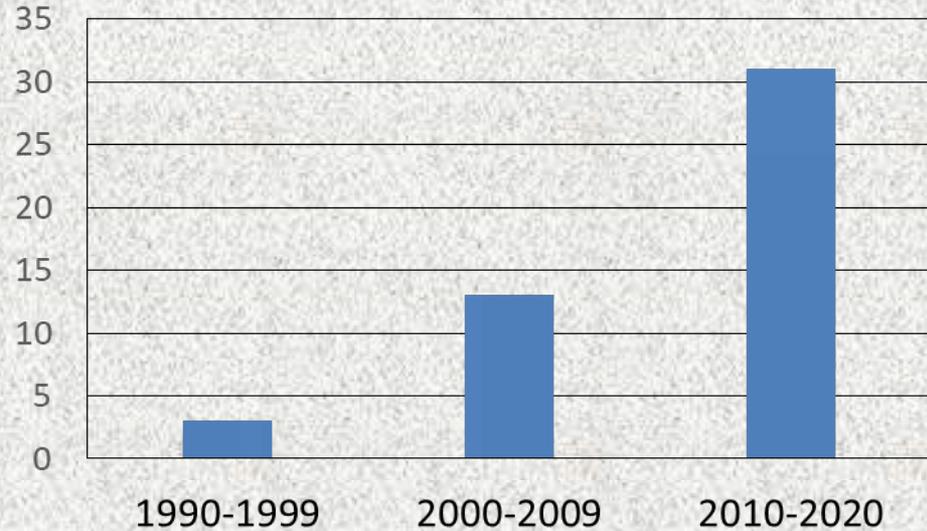


- 北海道
- 東北
- 関東
- 中部北陸
- 関西
- 四国中国
- 九州

### 地域別人口



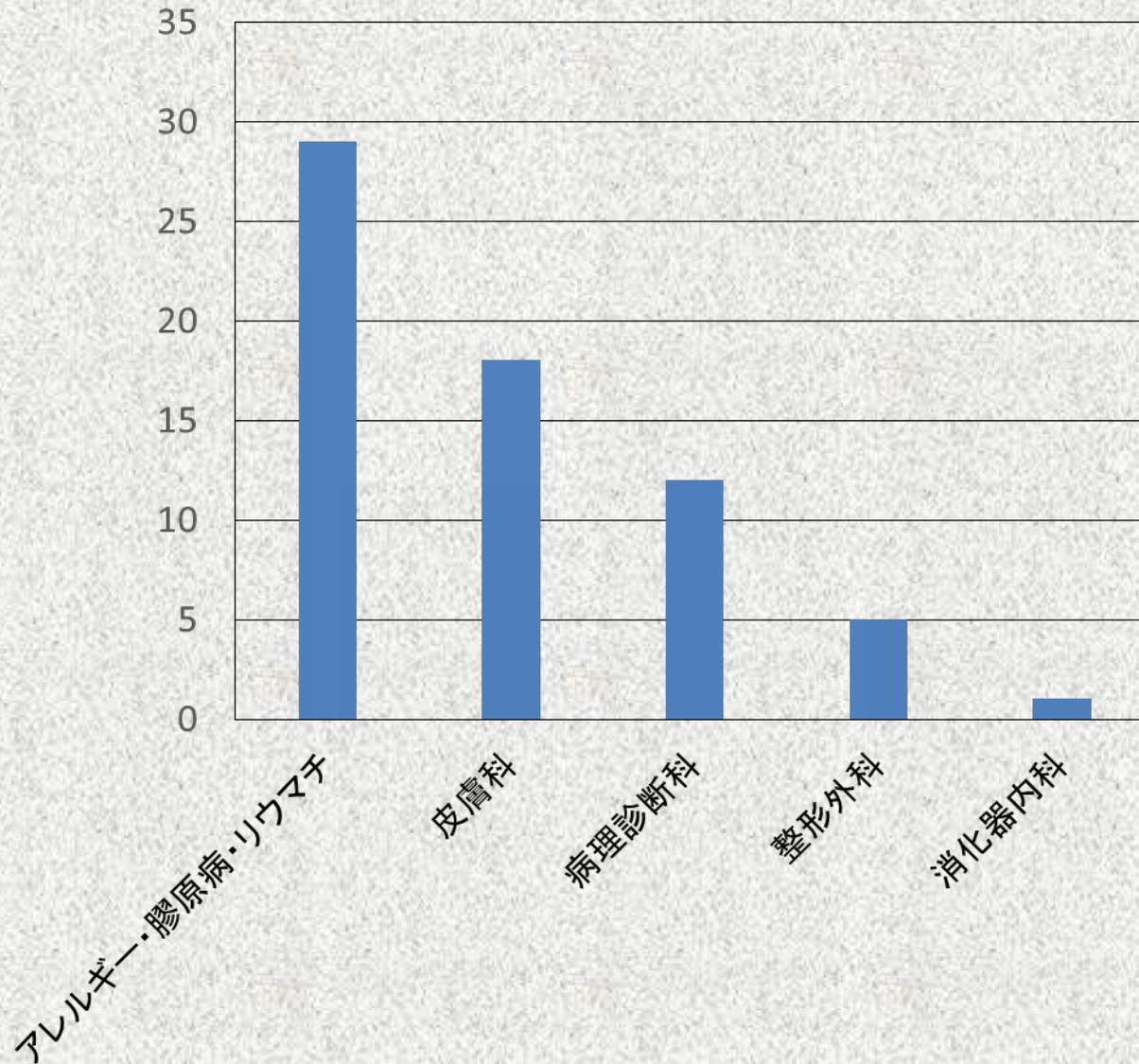
### 診断年代



### 性別



## 症例提出科(複数回答あり)



# 前医での異なる診断

前医診療科	診断	
免疫アレルギーリウマチ内科	リウマチ	2
7	OA	1
	乾癬性関節炎	1
	SLE	1
	皮膚筋炎	1
	強皮症	1
整形外科	リウマチ	4
9	腱滑膜巨細胞腫	1
	多発関節痛	1
	シェーグレン	1
	OA	1
	SLE	1
皮膚科	酒さ様皮膚炎	1
5	光沢苔癬	1
	強皮症	1
	黄色腫	1
	丘疹	1



多発関節疾患	10	リウマチ	6
		OA	2
		乾癬性関節炎	1
		多発関節痛	1
リウマチを除く膠原病	6	SLE	2
		強皮症	2
		皮膚筋炎	1
		シェーグレン	1
皮膚疾患	4	酒さ様皮膚炎	1
		光沢苔癬	1
		黄色腫	1
		丘疹	1
その他	1	腱滑膜巨細胞腫	1

## 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍の合併	有の内訳
有:8(16%)	typeB2 thymoma
無:36	中咽頭癌
不明:5	左卵巣PNET (primitive neuroectodermal tumor)
	胃癌
	卵巣癌
	T細胞性前白血球 ?カルチノイド
	肺腺癌
	子宮体癌 I A期(類内膜癌)、卵巣癌stage III b (clear cell ca)

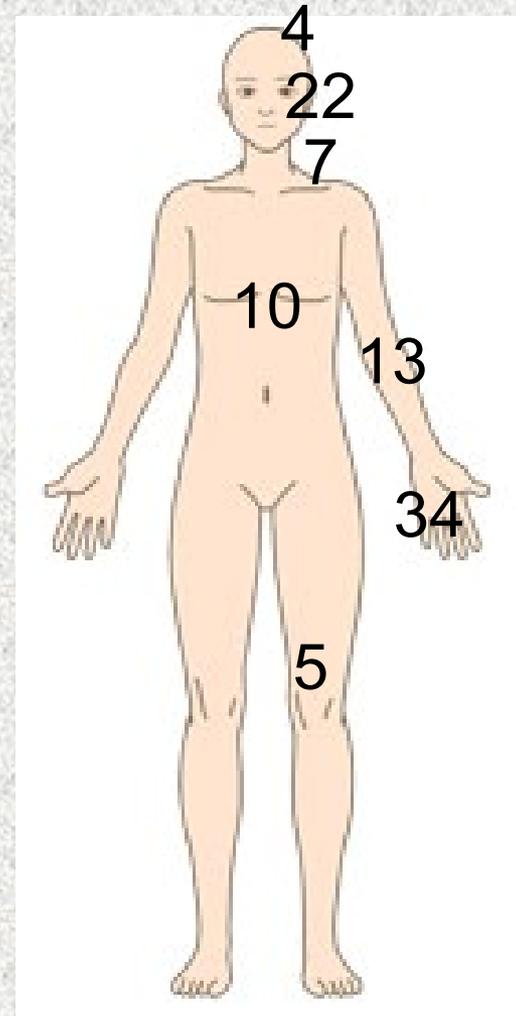
## 自己免疫疾患の合併

自己免疫疾患の合併	有の内訳	
有:9(18%)	RA	3
無:34	RA+シェーグレン	2
不明:9	シェーグレン	2
	シェーグレン+SLE	1
	皮膚筋炎	1

# 皮膚病変部位

47症例回答  
複数回答あり

頭部	4
顔面	22
頸部	7
胸腹部背部	10
上腕—前腕	13
手—手指	34
下肢	5



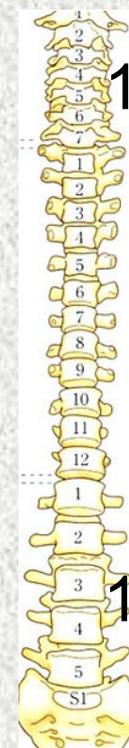
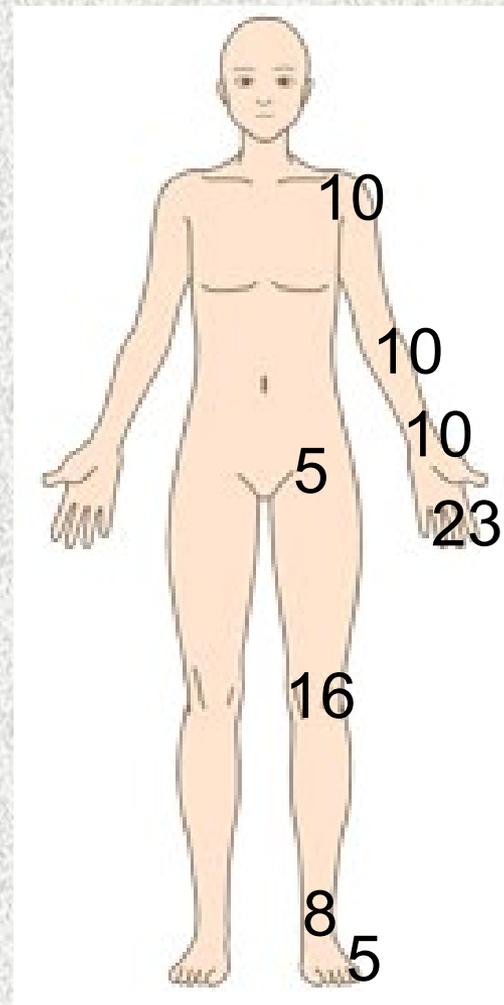
# 関節病変部位

37症例回答(76%)

複数回答あり

手指関節	23
手関節	13
肩	10
肘	10
股関節	5
膝	16
足	8
足趾	5
頸椎	1
腰椎	1

単関節1症例のみ  
他はすべて複数関節  
他はすべて両側性



# 画像・病理診断

## 画像

画像	XP	CT	MRI	PET	その他
有	42	27	23	12	関節エコー:8
無		13	18	29	浅層エコー:1

## 病理

病理診断	
有	48
無	1



採取部位(複数含める)	
手・手指の皮膚・結節	24
他部位の皮膚・結節	29
滑膜	4

## 免疫組織染色

CD68全体	陽性	24
	陰性	2
CD68/KP1	陽性	22
	陰性	1
CD68/PGM1	陽性	2
	陰性	1
CD163	陽性	2
	陰性	0
CD45/LCA	陽性	5
	陰性	0
CD14	陽性	0
	陰性	1

CD1a	陽性	0
	陰性	17
CD207/langerin	陽性	0
	陰性	3
S100	陽性	0
	陰性	27
CD34	陽性	0
	陰性	3
factor XIIIa	陽性	3
	陰性	0

# 血液データ

WBC (40症例)	3800-13470	血小板(40症例)	174000-520000
median	5950	median	212000
mean	6440	mean	280000

CRP (40症例)	0-19.28	血沈(32症例)	3-115
median: 0.225		median:17	
mean: 1.66		mean:28	
0.3以下	21	10未満	8
0.3以上1未満	8	10-20未満	8
1以上2未満	3	20-50未満	10
2以上4未満	4	50以上	6
4以上	4		

抗CCP抗体		RA因子	
4.5未満	25	15以下	23
4.5-10	3	16-50	8
10以上	4	50以上	3

# 薬物治療

	有効	SD	PD	効果不明
プレドニン:33例(67%)使用	22例(67%)	6例(18%)	1例	4例
MTX:29症例(59%)に使用	16例(55%)	7例(24%)	2例	4例
NSAIDs:13例(27%)に使用	6例	4例	1例	2例

タクロリムス(プロGRAF):4例使用	0	1	0	1
セルセプト:2例使用	0	1	0	1
イグラチモド:1例使用	0	0	0	1
ブレデニン:1例使用	0	1	0	0
ブシラミン:1例使用	0	1	0	0
アザルフィジン:1例使用	0	1	0	0
シクロスポリン:2例	1	1	0	0

インフリキシマブ(レミケード):11例使用	7	3	1	0
エタネルセプト(エンブレル):3例使用	1	1	0	1
アダリムマブ(ヒュミラ):3例使用	3	0	0	0
ゴリムマブ(シンポニー):4例使用	1	2	0	1
セントリズマブ(シムジア):1例使用	1	0	0	0
トシリズマブ(アクテムラ):2例使用	2	0	0	0
セクキヌマブ:1例使用	1	0	0	0

DMARD  
免疫抑制剤

生物学的  
製剤

# 薬物治療

その他

	有効	SD	PD	効果不明
bisphosphonate : 6例	2	2	0	2
デノスマブ:5例	1	1	0	3
抗がん剤(AraC + VCR):1例	1	0	0	0

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
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	105(2)	e61-e64	2020