

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括研究報告書）

「多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究」

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

研究要旨

多中心性細網組織球症はまだ世界から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、男性12例、女性37例で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。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。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る。また49症例は世界的にも最大規模のデータであり、今後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

A. 研究目的

多中心性細網組織球症は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。不適切な診療を受ける例があり、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。

B. 研究方法

希少がんホットライン調査：国立がん研究センター希少がんホットライン担当（加藤看護師）を通じて多中心性細網組織球症に関する相談件数を調査することにより、全国で本疾患について診療に難渋している実態を把握する。

疫学調査：全国の疫学調査について、全国の大学80施設の皮膚科、整形外科、病理診断科に対して、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を実施する。多中心性細網組織球症の診療経験有りとする施設に対して2次調査票を送付し、重複症例を除き、疫学と診療実態を明らかにする。

明らかとなった病理診断法、治療実態をもとに多中心性細網組織球症診断基準作成のデータとする。

（倫理面への配慮）

全国調査については、アンケート返答施設において、既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにし、調査に関する情報の通知または公開を行い、対象者が拒否する機会を保障するために、対象者がアクセスしやすいウェブサ

イトなどで調査に関する情報公開を行う。希少がんホットラインの診療・相談情報を医学研究に利用する際には、個人情報保護を厳守し、個々の研究は、国の定める研究倫理指針にのっとり研究の計画を立て、各種研究倫理審査委員会で承認をされてから行う。ヒト遺伝子の取り扱いを含む研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。患者のプライバシーの保護等を念頭においたインフォームドコンセントを得た上で研究を実施する。調査データと、氏名、年齢などの個人データは切り離して管理することにより、個人が特定できないように配慮する。

C. 研究結果

国立がん研究センターの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かった。

各科における全国二次調査の結果を集計し、49例の多中心性細網組織球症の情報が集積された。地域別では関東が多いが、人数比で見ると九州が多かった。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、多中心性細網組織球症49例に関する本邦の疫学が明らかとなり、従来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・重症度分類構築の基礎データとなる。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。症例を増やして腫瘍のドライバー変異がいつそう明らかになれば、有効な治療薬開発につながる。

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。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

該当なし

2. 学会発表

1. 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
2. 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

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：052-744-2260E-mail: tosakai@med.nagoya-u.ac.jp あるいは 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 (_____ / μ l) 血小板数 (_____ / μ 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 (_____)

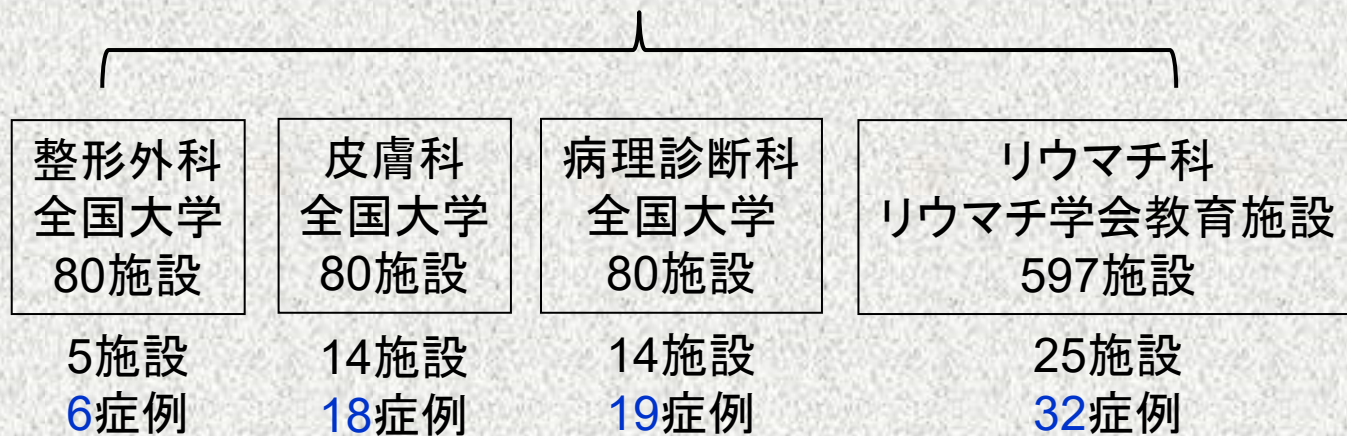
その他、特記すべき事項 (_____)

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

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

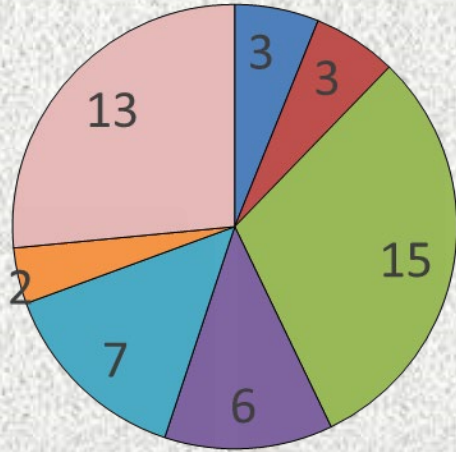


16症例重複

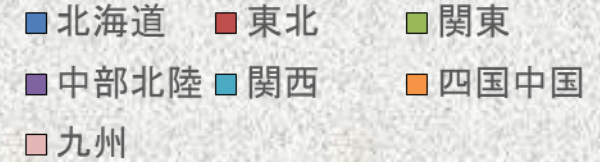
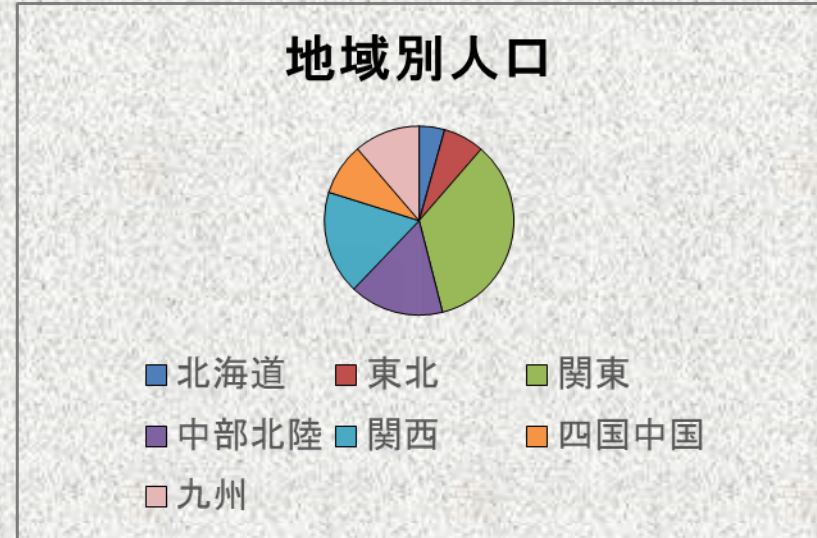
49症例

データ集計

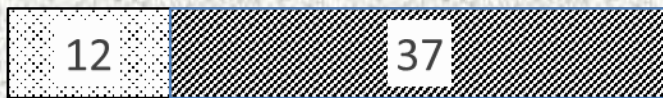
地域別MRH



地域別人口



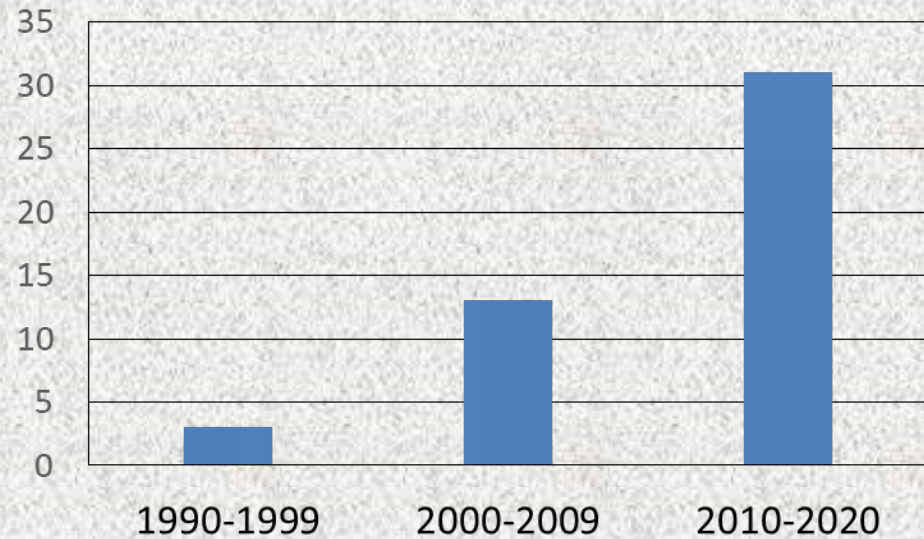
性別



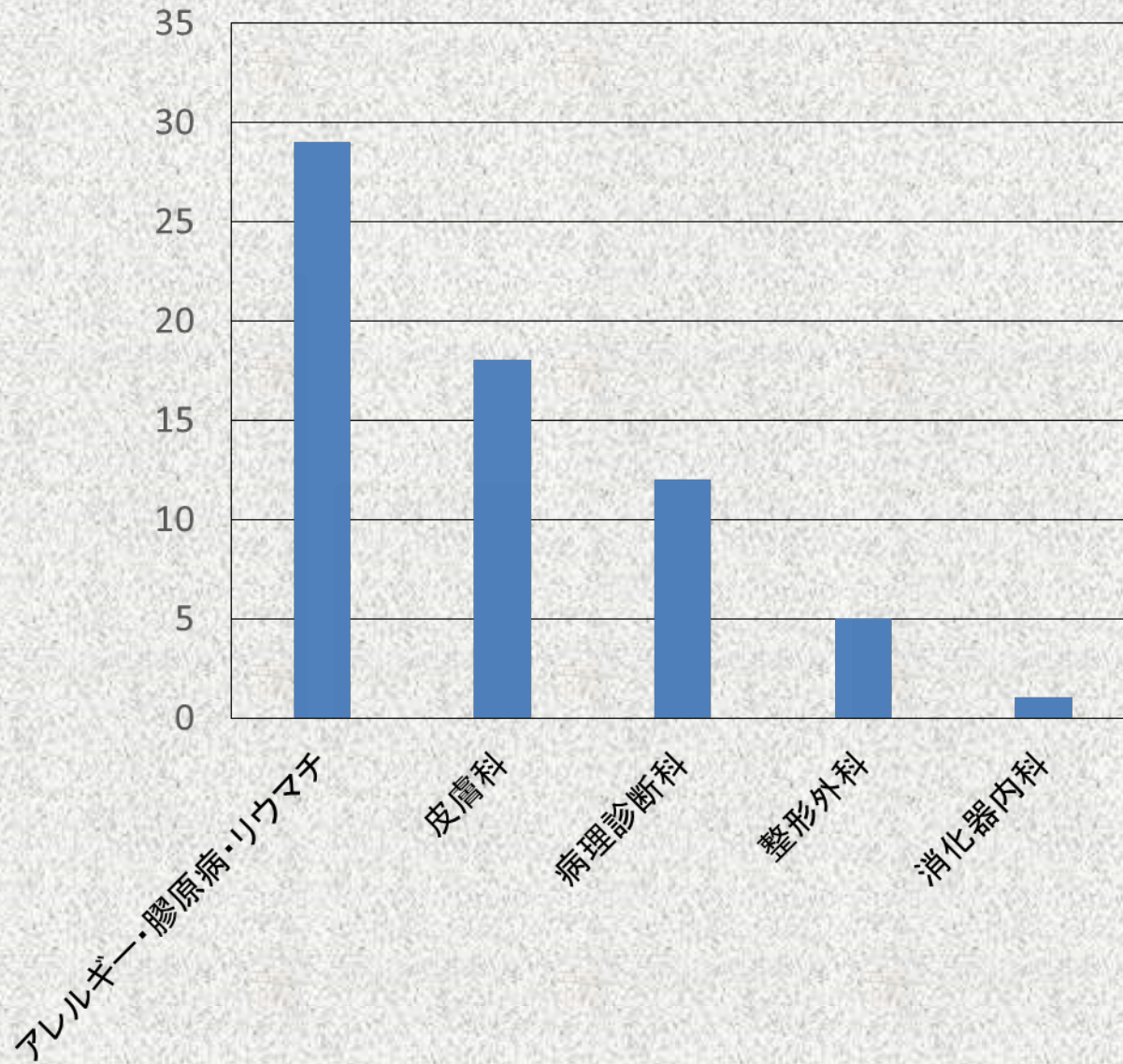
男性

女性

診断年代



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

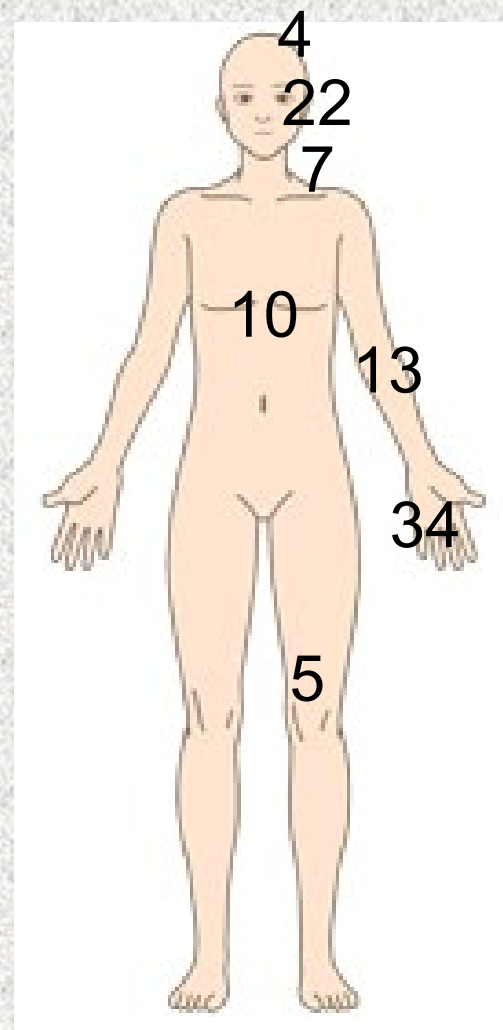
自己免疫疾患の合併	有の内訳	
有:9(18%)	RA	3
無:34	RA+シェーグレン	2
不明:9	シェーグレン	2
	シェーグレン+SLE	1
	皮膚筋炎	1

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



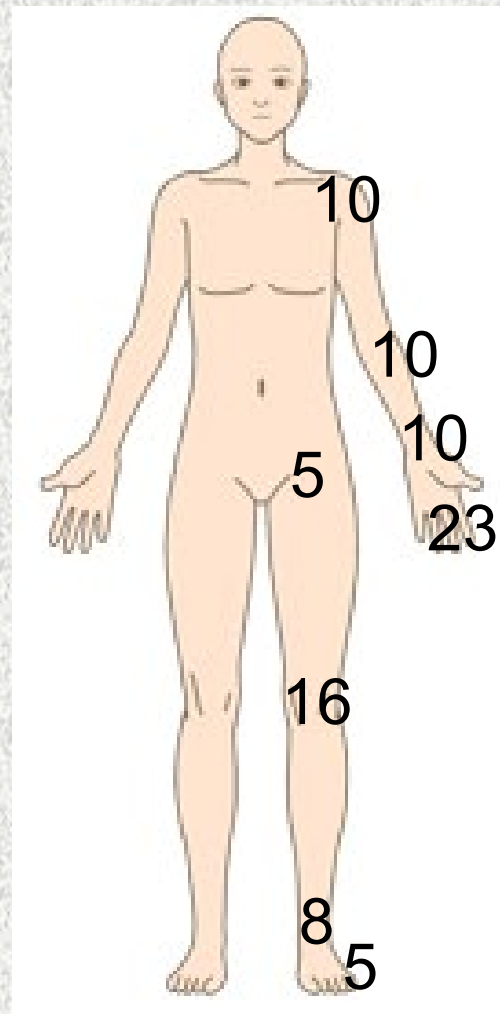
関節病変部位

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