

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

成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究

研究分担者 東條 有伸 東京大学医科学研究所・教授

研究要旨

本邦における疫学情報の乏しい稀少疾患である「成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）」の実態について、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と協力して診療科横断的な調査研究を実施するにあたり、日本血液学会認定研修施設を対象として当該疾患診療に関する後方視的調査を行った。

A. 研究目的

本邦における臨床データの乏しい稀少疾患である「成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）」について、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と協力して診療科横断的な実態調査を行い、治療開発と臨床研究を進めるためのレジストリシステムの構築をめざす。

B. 研究方法

成人LCHのレジストリ構築に必要な臨床情報がない状況で開始しなければならなかった。日本血液学会認定研修施設 483 施設を対象として過去 6 年間（2013～2018 年）の診療経験を訊ねる一次調査を行ない、212 施設（43.9%）から回答を得た。診療経験を有し二次調査に参加可能な 38 施設（122 症例）について研究倫理申請を依頼した。調査票は①患者背景、②発症・診断、③治療・予後の 3 項目に大別して臨床情報を記入する形式としている。28 施設より調査票を回収した 112 例中、病理確定診断がなされた 20 歳以上の成人 86 例について解析した。

一方、成人 LCH では受診する診療科が多岐にわたることが判明したため、把握できない症例が相当数存在する可能性を考慮し、日本病理学会の協力を得て全国の病理診断科を対象とする同様の調査も並行して進めた。

日本病理学会認定施設・登録施設 839 施設を対象として過去 6 年間（2013～2018 年）に LCH と診断された症例を訊ねる一次調査を行い、369 施設

（44.0%）から回答を得た。83 施設に 185 例の LCH 診断症例が存在し、二次調査に参加可能な 75 施設（175 症例）について研究倫理申請を依頼した。調査票は①発症、②診断を記入する形式とした。64 施設より調査票を回収した 133 例中、病理確定診断がなされた 20 歳以上の成人 113 例が判明した。

いずれも、東京大学医科学研究所（東大医科研）における一括申請を含めて承認され次第調査票（疾患登録票）を送付した。

C. 研究結果

2 つの全国疫学調査を合わせ、重複等除いた計 148 例の統合解析と、同期間に診療された 87 例の詳細解析を報告する。148 例の統合解析では男性 90 例（60.8%）、女性 58 例（39.2%）、診断時年齢中央値 46.5 歳（20-87 歳）、初発症状から診断までの期間平均 15 ヶ月（0-378 ヶ月）であった。初発症状は局所の疼痛 56 例、画像異常所見（無症状）24 例、腫瘤触知 22 例、皮疹 21 例、初発時診療科は呼吸器科 33 例、整形外科 33 例、皮膚科 19 例、生検部位は骨 57 例、肺 29 例、皮膚 27 例であった。*BRAF*V600E 変異の免疫組織化学染色が行われた 33 例中、9 例（27.3%）が陽性であった。86 例の詳細解析では単一臓器型 LCH が 40 例（46.5%）、多臓器型 LCH が 46 例（53.5%）、病変部位は骨（60.5%）、肺（27.9%）、下垂体（25.6%）、リンパ節（24.4%）に認めた。19 例に他の悪性腫瘍の合併を認めた。観察期間中央値 53 ヶ月の全生存率は 90.6%（95%信頼区間：79.8-95.8）、単変

量解析では 60 歳以上、リスク臓器浸潤、リンパ節浸潤が、多変量解析では 60 歳以上が予後不良因子であった。*BRAF* V600E 変異に注目すると、血漿中 cell-free DNA 陽性例は陰性例と比較して、下垂体/中枢神経浸潤が多く ($p=0.048$)、OS が短く ($p = 0.015$, 62.5%, 95% CI: 14.2-89.3 vs. 100%, 95% CI: NA-NA, respectively)、血漿中 *BRAF* V600E cell-free DNA 陽性は予後不良に関係する可能性が示唆された。今回、全エクソーム解析も追加し、再発難治性 LCH において *BRAF* V600E 変異以外の MAPK 経路の遺伝子変異やそれ以外の遺伝子変異の付加異常も見つかった。経過中 6 例が死亡し、LCH による死亡例 4 例は全例初回化学療法抵抗性であった。化学療法が行われた 57 例の初回化学療法は Special-C 37 例 (63.1%)、シタラビン 10 例 (17.5%) であった。観察期間中央値 32 ヶ月の無イベント生存率は 52.1% (95%信頼区間: 36.6-65.5) であった。57 例中 49 例は奏効したが、20 例の再発を認めた。

D. 考察

成人 LCH の疫学データは国際的にも十分整備されておらず、Histiocyte Society が 13 ヶ国から集計した 274 例の臨床データを元に発表された 2003 年の報告 (Arico, et al., Eur J Cancer 39:2341, 2003) が唯一といえる。今回の全国調査によって一ヶ国 87 例の臨床データを解析し成人 LCH 患者において年齢 (60 歳以上) が予後不良因子であることが判明したことは非常に貴重である。成人 LCH において、化学療法抵抗症例や再発症例の治療改善のため *BRAF* 阻害剤なども含む前向き臨床試験が望まれ、この調査研究の成果がレジストリ構築と介入試験を含む今後の臨床研究に貢献することが期待される。そのためにも、今回の調査では日本の成人 LCH における *BRAF* 変異検査がほとんど行われてい

なかったため、日本における *BRAF* 変異陽性率や予後との関連や他の遺伝子変異異常についての調査も必要と考えられた。

E. 結論

本邦における成人発症 LCH の臨床像や治療、予後に関する初めての全国調査を実施中し、貴重な臨床情報が取得できた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. 【血液疾患のすべて】ランゲルハンス細胞組織球症
塩田曜子、坂本謙一、佐藤亜紀
日本医師会雑誌 第 151 巻・特別号(1) 2022 年 6 月 15 日発行
2. Kazama S, Yokoyama K, Ueki T, Kazumoto H, Satomi H, Sumi M, Ito I, Yusa N, Kasajima R, Shimizu E, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Tojo A, Kobayashi H. Case report: Common Clonal Origin of Concurrent Langerhans Cell Histiocytosis and Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology*. 12:974307, 2022

学会発表

1. 「成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 血液内科と病理科を対象とした全国疫学調査」、佐藤亜紀、東條有伸、第 84 回日本血液学会学術集会口演 (OS2-6C-6)、2022 年 10 月 15 日、国内
2. 「成人ランゲルハンス細胞組織球症の化学療法」、佐藤亜紀、東條有伸、2023 年 LCH 研究会学術集会、2023 年 3 月 19 日、国内

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし