

特集

マクロファージ研究の新展開

ランゲルハンス細胞組織球症
の基礎と臨床*

佐藤 亜紀**

東條 有伸**

Key Words : histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, inflammatory myeloid neoplasia, BRAF-V600E, MAP kinase pathway

はじめに

単球, マクロファージ, 樹状細胞などの組織球が増殖する組織球症の代表的な疾患としてランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis ; LCH) がある。LCH は, 骨髄系樹状細胞前駆細胞から分化した CD1a⁺/CD207⁺細胞と炎症細胞浸潤を特徴とする希少疾患である。炎症性疾患か腫瘍性疾患か長年議論されてきたが, 2010年にLCHの患者検体で *BRAF-V600E* 変異が認められ¹⁾, 2016年のHistiocyte Society改訂分類では「炎症性骨髄腫瘍」と定義され, 「がん」の位置づけとなった²⁾。 *BRAF* 変異を約60%, *MEK1* 変異を約20%, ほぼ全例でERKのリン酸化が認められたため, LCHはMAPキナーゼ経路 (MAPK経路) の活性化に起因する腫瘍と考えられている³⁾⁴⁾。予後は比較的良好であるが, 診断や治療の遅れ, 再発, 晩期合併症などが問題となっている。成人例では十分なエビデンスのある治療法の確立が重要な課題であり, 今後, 分子標的薬の開発も期待される。

近年の基礎研究により組織球症の病態解明や治療の進歩がみられる。本稿ではLCHの基礎と

臨床に関する最新の知見について述べる。

LCHの疾患概念と分類

表皮ランゲルハンス細胞は胚細胞および造血幹細胞に起源を有し, CCR7依存的にリンパ節へ移動し, 抗原提示によりT細胞を活性化する⁵⁾ (図1-A)。LCHの組織像は表皮ランゲルハンス細胞に似たCD1a⁺/CD207⁺細胞の集簇と周囲の炎症細胞浸潤が特徴的であったため, 当初は表皮ランゲルハンス細胞由来の細胞が増殖する炎症性疾患と考えられていた。しかし, LCH細胞は遺伝子発現解析の結果, 表皮ランゲルハンス細胞とは異なり骨髄系樹状細胞前駆細胞に類似していることや⁶⁾, 過半数に *BRAF* 変異を認めることなどから, 現在は骨髄系樹状細胞前駆細胞由来の「炎症性骨髄腫瘍」と考えられている。

LCHの発症率は100万人あたり3~5名, 男女比は1.2:1と報告されており, 大部分は3歳未満の小児である。成人の発症率は100万人あたり1~2名と推測されている⁷⁾。LCHはさまざまな臓器で増殖し, 成人では, 骨(60%), 下垂体を含む中枢神経と肺・縦隔がそれぞれ30%, 皮膚が20%と報告されている。症状としては, 骨病変による骨痛, 下垂体後葉病変による抗利尿ホルモン分泌不全による中枢性尿崩症 (diabetes insipidus ; DI), 頭部・顔面・体幹・外陰部に好発する紅斑状丘疹などが認められる。

* Clinico-biologic profile of Langerhans cell histiocytosis.

** Aki SATO, M.D., Ph.D. & Arinobu TOJO, M.D., Ph.D.: 東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科 [〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1]; Department of Hematology/Oncology, The Institute of Medical Science Research Hospital, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, JAPAN