

10_0000000000000000LCH0

□□□□□□□□□□**LCH**□

[illegible]

Image

第8回

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

LCH: Langerhans cell histiocytosis

監修 佐藤 亜紀 先生 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。第8回はランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) について、東京大学医科学研究所附属病院の佐藤 亜紀先生に解説いただきました。

SUMMARY

- LCHは、骨髄系樹状細胞前駆細胞由来の「炎症性骨髄腫瘍」として位置づけられている
- LCHの約60%に*BRAF*V600E変異、約20%に*MAP2K1*変異を認め、ほぼ全例でERKのリン酸化がみられることから、MAPキナーゼ経路の活性化に起因する腫瘍と考えられている
- LCHの大半は小児であるが、年齢にかかわらず発症する。特に成人例の早期診断と治療法の確立は重要課題である

LCHの概要

組織球症 (histiocytosis) とは、単球、マクロファージ、樹状細胞などが異常増殖する疾患であり、その最多の疾患がランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) である。LCHの組織像では表皮ランゲルハンス細胞に似たCD1a⁺/CD207⁺細胞と好酸球、リンパ球、マクロファージなどの炎症性細胞の浸潤が特徴的であったことから、当初は表皮ランゲルハンス細胞由来の細胞が増殖する良性の炎症性疾患と考えられていた。しかし、遺伝子発現解析の結果、LCH細胞は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、2010年にLCHの患者検体で約半数に*BRAF*V600E変異を認めることが報告されたことから¹、2016年の組織球学会 (Histiocyte Society) による改

訂分類では、LCHは「炎症性骨髄腫瘍 (inflammatory myeloid neoplasms)」と定義された²。LCHでは約60%の症例で*BRAF*変異を、約20%の症例で*MAP2K1*変異を認め、ほぼ全例でERKのリン酸化が認められることから、MAPキナーゼ (MAPK) 経路の活性化に起因する腫瘍と考えられている^{3,4} (図1)。

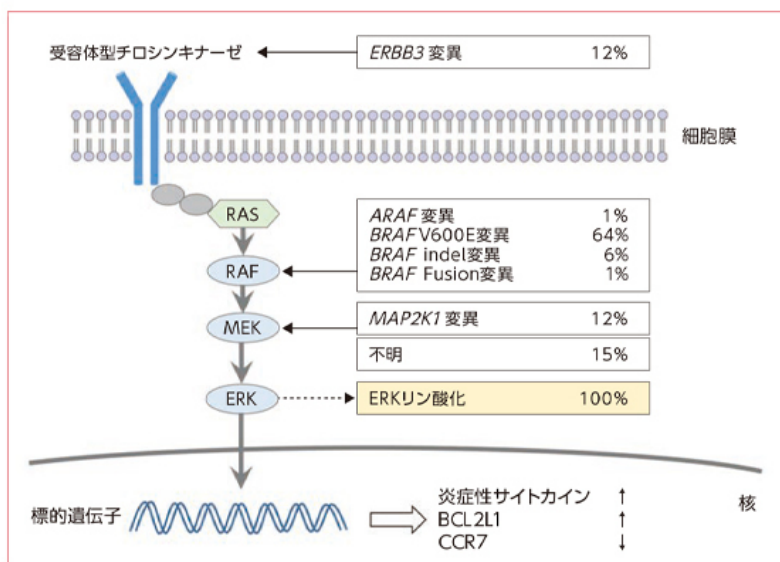


図1 LCHにおけるMAPK経路の活性化

*BRAF*V600E変異などによりERKが活性化され、標的遺伝子に影響を与える。（文献4を参考に作成）

Image

LCHの生命予後は比較的良好であるが、診断・治療の遅れによる不可逆性病変（中枢性尿崩症、中枢神経変性症、慢性呼吸不全など）への進行や、再発率の高さなどが問題であり、成人LCHでは十分なエビデンスに基づく治療法の確立が重要な課題となっている。

LCHの疫学と症状

LCHの発症率は100万人あたり3～5例、男女比は1.2:1と報告されており、その大部分は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例と推測されている⁵。日本血液学会疾患登録によると、LCHの年間発生率は約100人であり、その約2割が成人である。

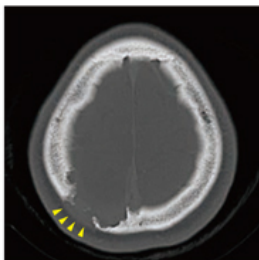
日本における成人LCH全国疫学調査⁶の結果では、男性60.8%、女性39.2%と男性に多く、診断年齢中央値46.5歳、初発症状発現から診断までの期間平均値15カ月、病変部位は骨（60.5%）、肺（27.9%）、下垂体（25.6%）、リンパ節（24.4%）、皮膚（23.3%）の順に多く、初診診療科は呼吸器内科/外科（22.3%）、整形外科（22.3%）、皮膚科（12.8%）、脳神経内科/外科（9.5%）の順に多かった。骨病変は、頭蓋骨、椎体などに溶骨性病変（いわゆる

“punched-out lesion”）とその周囲の軟部腫瘍が特徴的である（図2A）。骨痛、腫瘍触知で整形外科へ、頭痛、腫瘍触知で脳神経外科へ、歯肉潰瘍や歯牙動揺・脱落などで歯科口腔外科へ、耳漏、難聴などで耳鼻科へ受診することが多い。皮膚病変は、そう痒を伴う頭部の湿疹性発疹（図2B）、体幹部の出血性小丘疹、腋窩や陰部の発赤びらんなどが特徴的である。肺病変は健診などで偶発的に画像検査異常として無症状で見つかることが多い（図2C）。下垂体柄病変（図2D）による中枢性尿崩症は経過中約30%のLCH患者に認める。

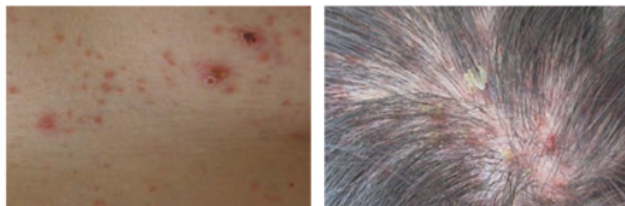
LCHの検査

診断の確定には生検検体による組織学的診断が必要である。CD1a陽性、CD207（ランゲリン）陽性、電子顕微鏡下でBirbeck顆粒の存在のいずれか少なくとも1つを認める場合にLCHと診断される。全国疫学調査⁶では、診断確定部位は骨（38.5%）、肺（19.6%）、皮膚（18.2%）、リンパ節（8.8%）の順に多かった。LCH病変の広がりにより治療方針が異なるため、初診時に、CT検査、骨シンチ検査、もしくはPET/CT検査、頭部造影

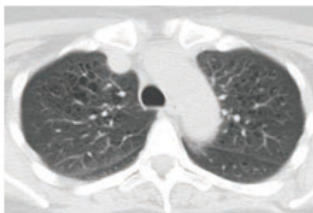
A. 骨融解像（CT検査）



B. 湿疹性発疹（体幹部、頭皮）



C. 肺嚢胞（CT検査）



D. 下垂体柄腫大（造影MRI検査）

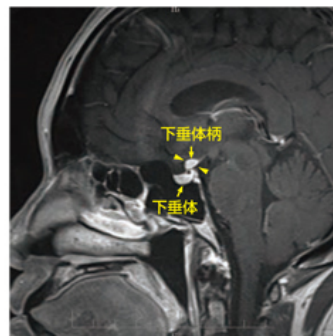


図2 LCHに典型的な病変

（佐藤 亜紀先生提供）

Image

MRI検査などで病変の広がりを正しく評価することが重要である。血液検査ではCRPなどを確認し、下垂体病変を有する場合は各種ホルモン検査が必要である。

LCHの病型

LCHは、浸潤臓器の数により、病変が単一臓器のみのsingle system (SS)型と、多臓器に及ぶmultisystem (MS)型に分類され、それぞれが約半数ずつを占める。SS型は孤発性のsingle-site (SS-s)型と多発性のSS multi-site (SS-m)型に、MS型はリスク臓器 (risk organ: RO; 肝臓, 脾臓, 造血器) 病変のあるMS-RO+型とRO

病変のないMS-RO-型に、その他には成人では肺単独病変を認める原発性肺LCH (PLCH) に分けられる。さらに、中枢神経浸潤リスク病変 (CNS-risk病変: 眼窩, 側頭骨, 頭蓋底, 顔面骨) の有無を考慮し治療方針が立てられる (図3)⁷⁻⁹。

LCHの治療

LCHの予後は幅広く、単一の骨病変や限局性の皮膚単独病変などのLCHは自然治癒することもあるため、無治療経過観察や局所療法 (骨病変に対する手術治療や皮疹に対するステロイド外用治療など) が行われる。

ただし、機能喪失をもたらす恐れがある場合は手術や掻爬 (例: 歯科領域の掻爬や下顎骨切除など) は骨再生不能となるため避け、化学療法を考慮する。一方、多臓器型や多発骨型は早期の化学療法による治療介入が望ましい。また、単一骨病変でもCNS-risk病変を認める場合は将来下垂体病変による中枢性尿崩症発症のリスクがあるため、化学療法が考慮される。

成人LCHでは未だ標準化学療法が確立されていないが、当施設では、成人LCHの初回化学療法としてJapan LCH Study Group (JLSG) のSpecial-Cレジメン¹⁰を行っている。肝障害や骨髄抑制を認めるが、通常、外来化学療法が可能なレジメンである。

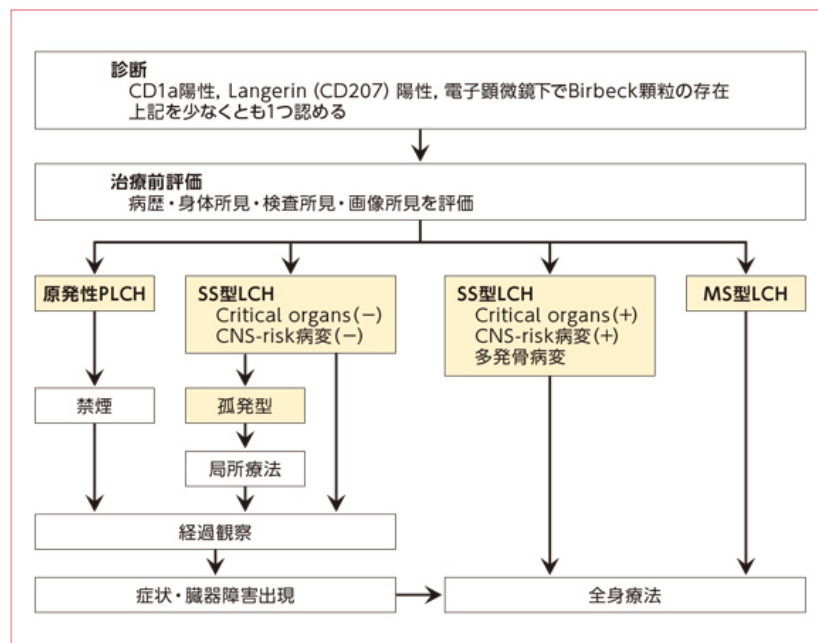


図3 LCHの治療方針

LCHでは浸潤臓器による分類やリスクに応じて局所療法や経過観察、全身化学療法などの治療法が選択される。成人の原発性肺LCH (PLCH) では禁煙が優先される。

Critical organs: 肝臓, 脾臓, 造血器, 中枢神経 CNS-risk病変: 眼窩, 側頭骨, 頭蓋底, 顔面骨の骨病変 (文献7-9を参考に作成)

COLUMN 1 LCHの疾患名が確立するまでの変遷

ランゲルハンス細胞の名称はドイツの病理学者Paul Langerhansが1868年に特徴的な樹状突起を有する表皮細胞集団を同定したことに基づいている。

一方、組織球症の発見は1900年代にさかのぼり、Hand-Schüller-Christian症候群, Letterer-Siwe病, 好酸球性肉芽腫の3つの疾患として認識されていた。その後、これら3つの疾患はいずれも組織球の増殖を伴うことから、1950年代には“Histiocytosis X”と呼ばれるようになった。さらに、これらの組織球が表皮ランゲルハンス細胞と同様にバーベック顆粒 (Birbeck granule) を有することがわかり、1980年代にLCHという疾患名が確立した。

Image

Nudix hydrolase 15 (*NUDT15*) 遺伝子多型に関しては注意が必要である。NCCNガイドライン (Histiocytic Neoplasms) では遺伝子変異を標的とした治療方法が記載されており、海外では再発難治性LCHの治療として使用されることもあるが、本邦ではLCHに対しては適応外使用薬である。

成人の肺単独病変 (PLCH) の場合は、喫煙が関連していることが知られており、肺外病変を認めない場合は、まずは禁煙治療で経過をみる。肺外病変が出現した場合は化学療法が考慮される。

LCHの治療経過

全国疫学調査⁶では、小児LCHと同様に成人LCHにおいても、初回化学療法の奏効率は約80%と高いが、初回化学療法が奏効しない症例は予後が悪いことや、数年以内に約40%の症例に高率に再発することが明らかとなった。また、5年全生存率は90.6%とLCHの生命予後は比較的良好であるが、長い経過の中で何らかの後遺症を認めることが多く、最も多いのが約30%の症例に下垂体後葉病変による中枢性尿崩症、約10%の症例に下垂体機能不全症、約3%と稀に記憶障害などの中枢神経変性症、その他に難聴、肺病変による慢性呼吸不全など、診断治療の遅れによりこれらの不可逆病変を引き起こす可能性がある。

LCHの今後の課題

病変の広がりを正確に評価し、多発骨型、多臓器型、骨単独型でもCNS-risk病変を有する場合は化学療法が考慮される。希少疾患のため後方視的解析結果ではあるものの、LCHの初回化学療法の奏効率は高く、長期経過後の再発に対しても化学療法は奏効することが多い⁹。近年、成人LCHにおいても予後因子の解析が進んでおり、高齢者、リスク臓器浸潤ありなどが予後不良因子である報告^{6,11}がみられているが、*BRAF*遺伝子変異に関してはまだ見解が定まっておらず今後の解析が望まれる。初回化学療法抵抗性症例や再発を繰り返す症例は予後が悪く^{6,12,13}、そのような症例においては遺伝子変異を標的とした治療の開発が期待される。

文 献

1. Badalian-Very G, et al. Blood 2010; 116: 1919-1923.
2. Emile JF, et al. Blood 2016; 127: 2672-2681.
3. Berres ML, et al. J Exp Med 2014; 211: 669-683.
4. Chakraborty R, et al. Blood 2016; 128: 2533-2537.
5. Goyal G, et al. Br J Haematol 2018; 182: 579-581.
6. Sato A, et al. Cancer Sci 2023; published online June 26.
7. Hutter C, Minkov M. ImmunoTargets Ther 2016; 5: 81-91.
8. Girschikofsky M, et al. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 72.
9. Kobayashi M, Tojo A. Cancer Sci 2018; 109: 3707-3713.
10. Morimoto A, et al. Int J Hematol 2013; 97: 103-108.
11. Cao XX, et al. Am J Hematol. 2022; 97: 203-208.
12. Heritier S, et al. J Clin Oncol 2016; 34: 3023-3030.
13. Jouenne F, et al. Eur Respir J 2020; 55: 1901190.

COLUMN 2 成人LCH診療の進歩に向けた取り組み

成人LCHでは、初発時症状が多岐にわたるため受診診療科が様々であり、診療経験のある医師が少なく、診断の遅れや診断後も病変部位の広がりの正確な評価に基づいた適切な治療が行われないことがある。他科から血液内科への円滑な紹介や診療科同士の連携が重要である。また成人LCHでは患者数が少なくエビデンスに基づく治療法の確立には未だ課題を残している。

日本ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 研究会では年1回の学術集会を開催し、診断と治療、病態研究に関する討論が行われている。また、2018年には、厚労省難治性疾患克服研究事業・特発性造血障害に関する調査研究班の分担研究として「成人LCH研究班」が追加され、本邦において成人LCHを対象とした初の全国疫学調査が実施、結果報告がされた。2020年より小児科と血液内科合同の、日本医療研究開発機構委託研究開発費・革新的がん医療実用化研究事業の「日本における組織球症Histiocytosisを対象とした前方視的観察研究」において、LCHを含む全組織球症の病理中央診断、*BRAF*V600E遺伝子変異解析などを行っている。組織球症の病理診断に関して、2023年度にはLSIメディエンスでREADsystem®/WSIIにて組織球症の受託準備をしている。これらの活動が日本におけるLCHを含む組織球症の診断治療の開発や治療成績の向上に資することが期待される。



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_Ich