

69歳男性が全身倦怠感と1年で14kgの体重減少を主訴に近医内科より紹介となった。既往歴はHT、HL、胃食道逆流所、大人から発症のDMで内服薬はアトルバスタチン、グリビジド、オメプラゾール、リシノプリル、ヒドロクロチアジド、アムロジピンであった。職は原子力開発の技術者を辞しており、趣味は妻とのdancingであった。ヘビースモーカーだったが30年前から禁煙している。現病歴では発熱、吐気、起坐呼吸、浮腫、夜間呼吸困難はなかった。

全身疲労感はたくさんの疾患の初期症状として考えられる。体重減少は腫瘍性、内分泌的、リウマチ、感染症を思わせる。ヘビースモーカーであることは癌の可能性を高める。

身体所見としては収縮期雑音が聴取された。血液検査ではUA70、Cre2.7、Hb9.9であり一か月前はCre1.1でHbは10.6であった。経胸壁エコーでは狭窄のない動脈硬化を認めた以外は所見はなかった。左室拡大なくEF保たれており軽度心嚢液貯留あるも心臓動きに異常なく僧帽弁のflow速度の呼吸性変動(E/A?)も異常見られなかった。患者は精密検査のために入院した

患者は心嚢液貯留、腎機能異常、貧血といった異常を認めた。可能性としては結合組織障害、感染、悪性腫瘍があがる。細菌感染(特に結核)は心嚢液貯留、間質性腎炎、糸球体腎炎、二次性アミロイドーシスを引き起こしうる。悪性腫瘍(特に血液分野)は心嚢液貯留を起こしうる。腫瘍随伴の糸球体障害は腎障害を起こす。貧血は腎機能障害があつておこることがある。心嚢液貯留は中等度であったがエコーでは心タンポナーデの所見ではなかった。

入院時所見としてはHR72、BP165/64、RR16、SpO2は96(RA)であった。眼球突出なく動眼運動正常であった。クスマウル徴候、奇脈はなく頸静脈波は右房上12cmであった。心摩擦音はなかったが軽度の前収縮期雑音を聴取した。呼吸音は両肺で軽度ラ音を聴取した。腹部は何で筋緊張なく肝脾腫もなかった。リンパ節腫大も認めなかった。見当識障害も見られなかった。脳神経も正常で筋力低下、深部腱反射障害、関節障害もなかった。

頸静脈波の上昇は心エコーで異常が見られなかったことをみると意外であった。アミロイドーシスなどの浸潤性疾患なら腎障害と頸静脈波の上昇の両方を説明できる。結合組織障害はレイノー現象、強皮、口腔内潰瘍、滑膜炎、発疹がないため考えにくい。

静脈注射後のクレアチニンは1.7だった。WBCは7200、Hct27.5、Plt221000、MCVは74、網状赤血球は17000、鉄は21、トランスフェリン135で鉄結合能は169、トランスフ

エリン飽和度、フェリチン 275、検尿は所見はっきりせず、乳酸値は 114、ESR は 91、CRP は 13.2、血清と尿中タンパク電気泳動ではモノクローナル抗体、 κ や λ 鎖の比も異常なかった。甲状腺ホルモンも異常なかった。抗核抗体陰性、ANCA、RF 陰性、HIV、梅毒、ライム病も陰性であった。

腎臓は脱水によるもののせいであろう。フェリチンが正常にもかかわらず鉄、鉄結合能が低値であることは慢性疾患による貧血であることを意味する。しかしながらフェリチンは急性期間の反応物質であり炎症、感染、癌の可能性を高める。電気泳動の結果は骨髓腫、アミロイドーシスの可能性を否定する。抗核抗体陰性の所見は SLE の可能性が低いことを示唆する。

心嚢液穿刺の前に経胸壁エコー再検され後壁に心嚢液貯留しており経皮的にドレナージをすることは不可能であった。腹部エコーで両側の水腎症が見られた。腹部と骨盤の単純 CT では水腎症と両側の腎、腎直下の動脈周囲の軟部組織の瘤はあったが後部大動脈壁と下大静脈は温存されていた。両側に腫瘍性の厚い腎皮質を認めた。また大網に多発する小結節を認め癌腫症を疑わせる。大網からの生検を超音波ガイド下で行ったが近づきにくかった。

CT での最も目立つ所見は腎、腎直下の動脈の軟部組織の瘤である。この主な原因は両側の腎盂腎炎、泌尿器科的な外科処置があるが、この患者は熱、排尿困難感なく叩打痛もないため上記は考えにくい。腎周囲のリンパ腫は両側の腎臓周囲の軟部組織の毛羽立ちを呈するがこれらは典型的には等質的に発生する。体重減少、全身倦怠感、炎症反応上昇、尿管閉塞は後壁動脈の周りの fibroinflammatory tissue に特徴的な珍しい所見である。これらは IgG4 関連疾患；後腹膜線維症、non-Langerhans 細胞の組織球増殖症（Erdheim-Chester disease）によっておこる。しかしながら後腹膜線維症は腎周囲と大網の軟部組織瘤に関連はしない。IgG4 関連疾患は病理学的に IgG4 陽性陽性のリンパ形質細胞性の浸潤による線維化が特徴である。IgG4 関連疾患とは Erdheim-Chester disease は多様な臓器に影響を与える。そしてこの患者のように大動脈周囲炎や腎周囲の軟部組織の浸潤はどちらの病態でも見られない。この患者の治療は難しく組織診断が必要であった。

患者と担当医は外来で経過を観察し診断を進展させることを選んだ。IgG 定量では一つのサブクラスが突出しているということはない。癌が進行しているかもしれないと考え、食道胃十二指腸内視鏡、大腸内視鏡が施行されたが問題はなかった。FDP PET では一方のゲロタ筋膜、傍大動脈リンパ節の集積を認めた。腎周囲筋膜の針生検が施行された。しかし IgG4 によるもの、リンパ腫の特徴は見られない fibroinflammatory の所見だった。

IgG4 正常だけで hIgG4 関連疾患を除外はできない。腎周囲筋膜の生検の結果より IgG4 関連疾

患は疑いにく偽陰性であることも稀である。

外来にての経過観察を続けると彼は夜間の多汗と背下部と足の違和感があったと報告した。彼はダンスが踊れなくなり限局する足の痛みで歩けないほどであった。鎮痛薬による治療が開始となった。そしてそのコントロールは不良で量はどんどん増えていった。同時期に妻は意識がはっきりせず鬱気味になったと報告した。一時的に食事を作るという単純作業もできなくなっていた。心理的な落ち込みを考え初回入院から3か月後に再入院した。入院時は体温は37℃でBP133・52、HR46だった。見当識障害はなかったが言葉に詰まり会話がうまくいかなかった。引き算の反復は2回までしか正解できず一分間で動物の名前は6つしか出てこなかった。その他の所見はかわりはなかった。頸静脈波は①2で腹部は平坦、軟、圧痛はなく肝脾腫大はなかった。感覚は正常で深部腱反射も2+であった。ロンベルグ試験も正常で指鼻指試験も問題なかった。

新しい症状が出始めた。体重減少、足の痛み、認識傷害、心嚢液貯留あるため Whipple's disease は考えられる。中枢神経の画像評価と腰椎穿刺が必要となる。

甲状腺刺激ホルモンレベル、vit.B12 レベルは正常域であった。頭部 MRI では両側眼窩後部に mass あり。(Fig.2) 腰椎穿刺では初圧正常、脳脊髄液内の蛋白 51mg/dl(正常域 15-45mg/dl)、糖 66mg/dl(正常域 50-75mg/dl)、白血球は 0 個/mm³であった。PCR (サイトメガロウイルス、EB ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、エンテロウイルス、JC ウイルスに対しての) は陰性、脳脊髄液の VDRL 試験、抗酸菌染色も同様に陰性。脳脊髄液のフローサイトメトリーではクローナルなものはなかった。心臓 MRI では右心房壁全体、右房室間溝にエンハンスメントの高い塊状のものを認めた。(Fig.3)

両側眼窩後部の mass の所見は鑑別診断を絞り込める。肉芽腫性疾患 (サルコイドーシス、肉芽腫性多発血管炎 (ウェゲナー肉芽腫))、炎症性眼窩偽腫瘍 (しばしば IgG4 関連疾患に関連する)、リンパ腫が眼窩後部の mass を説明できるが、これらではいくつか説明できない所見がある。エルドハイム・チェスター病は一元的な診断の代表。その上、下肢の骨痛は有名な特徴的所見である。骨シンチグラフィで特徴的な集積パターンを示し、次の検査として妥当である。

Tc99 にて全身骨シンチを行い、両膝、脛骨遠位、橈骨遠位の骨幹端に集積の増加を認めた。(Fig.4) レントゲンでは両側の大腿骨遠位、脛骨近位に広く肥厚を認めた。(Supplementary Fig.3) 脛骨の生検では骨髓腔への CD68 陽性の泡状組織球の浸潤を伴う骨梁の硬化、Erdheim-Chester 病に特徴的な所見であった。(Fig.5) インターフェロン α 治療が典型的な治療の第一選択であり、患者の疲労やうつを増悪させないように行う。治療は IL-1 受容体アンタゴニストのアナキンラが代表的。

すでにうつの患者にインターフェロン療法を避けるのは合理的である。Erdheim-Chester 病に対するアナキンラによる治療報告は少なく、数日から数週間で疼痛、苦痛、盗汗の緩和および炎症 (ESR や CRP) の劇的な減少や正常化の報告がある。これらのケースでは長期間のアナキンラによる治療は、眼窩後部や骨病変の画像的な減少にも関連している。

2 週間以内に、疼痛は和らぎ鎮痛薬もほとんど必要としなくなった。盗汗や倦怠感も改善し、精神状態も大きく改善した。アナキンラの開始後、脛骨生検材料の分子学的研究にて BRAF 変異があきらかになった。多系統に、かつ潜在的に命を脅かすような病気の徴候に対し、ベムラフェニブ開始、アナキンラは中止となった。しかし、患者は再び倦怠感や盗汗にみまわれた。その結果、アナキンラはベムラフェニブとともにすぐに再開となり、症状は速やかに消失した。

退院して 4 か月後、身体および認知機能はベースラインにまで戻っており、鎮痛薬は使用していなかった。退院 8 か月後の心臓 MRI で心嚢液は完全になくなっていて、FDG-PET では心嚢、右心、後腹膜腔の uptake はなくなっており、腎周囲筋膜、傍大動脈リンパ節への

uptake は減少していた。

COMMENTARY

Erdheim–Chester 病は非ランゲルハンス系統の組織球症で、単核の食細胞（組織球）が全身性の増殖・浸潤を示すものと定義される。1930 年から約 500 症例が報告されており、ここ数十年で多く発生している。Erdheim–Chester 病は組織学的には長管骨や後腹膜への組織球の浸潤が関与していると考えられている。しかしながら、しばしば多系統の疾患であり、種々の臓器（眼、呼吸器、心血管、腎、筋骨格、脳神経系など）に影響する。

この疾患は 40-70 歳で発症するのが特徴的でやや男性優位に発症する。臨床徴候としては特定の臓器障害に依存する。骨痛は最もよくあるもので 50%近い患者にみられる。ほとんどすべての患者で骨格系の問題が見つかる。典型的には両側対称性に長管骨の皮質の骨硬化像を認める。発熱、体重減少、衰弱はよく認める。心血管系徴候（大動脈周囲の不整狭窄、心嚢液、弁疾患、右心系への偽腫瘍性浸潤）の中でも、右房への浸潤はこのケースでも認めた。大動脈周囲浸潤は 30%に合併し、しばしば尿管閉塞をきたす。下垂体の問題では、尿崩症や眼球突出の原因となる眼窩後部への浸潤は 1/4 の患者で認められる。1/4-1/2 では小脳症状や錐体路症状を示す。精神症状は 21%に発生する。中枢神経系の問題では死亡の予測因子となりうる。

画像は診断の助けとなる。長管骨の骨硬化像は Xp でよく認められる。骨シンチでは Xp では見えないところにも uptake を認めることもある。典型的な CT 所見では hairy kidney（組織球の腎周囲筋膜への浸潤）や coated aorta（胸腹部大動脈の不整狭窄）がある。hairy kidney の存在は完全に特異的ではないが強くこの疾患を考える。中枢神経系や眼窩病変の評価には MRI の方が好まれる。画像所見が強くこの疾患を思わせても、確定診断には CD68+、CD1a-の組織球の浸潤のある生検材料が必要。病因や病態生理学は不明なことが多い。いくつかのケモカインやサイトカイン（インターフェロン α やインターロイキン 1）が組織球を補充や活性化させる。組織球のクローンは定かではない。インターフェロン α は多くの研究で第一選択の治療と考えられるが、許容できない副作用や中枢神経系や心血管系病変には効果が限られることがある。インターロイキン 1 受容体アンタゴニストのアナキンラで治療した後腹膜、心臓、骨病変の患者では最小限の副作用で病勢を抑えた。RAS-ERK というシグナル経路の変異はコントロールできない増殖を導き、BRAF V600E 変異は 54%で同定された。さらにベムラフェニブは BRAF V600 キナーゼの阻害薬で、この変異を認める多系統の Erdheim–Chester 病の 3 患者でベムラフェニブは速やかかつ持続性の効果を示した。最近のベムラフェニブのフェーズ 2 研究では、BRAF V600 変異のあるメラノーマではない癌患者の 122 名のうち、Erdheim–Chester 病とランゲルハンス細胞組織球症の患者は 18 名で、1 例の CR、5 例の PR がみられた。本症例ではベムラフェニブとアナキンラによる治療を行い、持続して症状の消失を認めている。

多系統であり関連のない疾患による徴候を思わせること、まれであること、したしみのない疾患であることによって Erdheim–Chester 病の診断はしばしば遅れる。本症例では後腹膜の炎症、腎周囲

への浸潤、心嚢液、眼科後部の mass、進行性の下肢の痛みがこの診断を思わせ、Xp、シンチグラフィ、骨生検によって確定した。病気の進行のたびに鑑別診断に繰り返し立ち戻って Erdheim-Chester 病という最終診断にたどり着いた。アナキンラによる治療、BRAF 変異同定後の BRAF 阻害薬の追加がよい治療結果となった。

エルドハイム・チェスター病

KEY POINTS

- エルドハイム・チェスター病(ECD)は、典型的には生検検体中に泡沫組織球を認め、組織球を免疫染色し CD68+、CD1a+の組織球が同定される事で診断される。一方、ランゲルハンス組織球症(LCH)での組織球は CD68+、CD1a+である。
- ECD を強く示唆する所見は、①骨の Tc99m シンチグラフィで長管骨にトレーサー(放射性物質)の uptake がある ②腹部 CT で hairy kidney appearance(腎周囲の軟部陰影) これらが約半数に観察される。
- 中枢神経浸潤は診断のキーとなる要素であり、それ単体で死亡の予後因子となる。
- 持続的に治療し、生存率を有意に改善させるためには、IFN- α (もしくは PEGIFN- α) が第一選択となりうる。治療の許容度が乏しい例も存在する。
- ECD は全身の免疫刺激と関係している。主には、IFN- α 、IL-1/IL-1 レセプターアンタゴニスト、IL-6、IL-12、単球遊走タンパク-1(MCP-1, CC ケモカインのプロトタイプ)といった因子が関連しており、Th1 起源の免疫機構の障害として矛盾しない。
- BRAFV600E 遺伝子変異は、がん原遺伝子である BRAF への遺伝子変異を促進させ、ECD の 50%以上の症例でみられる。ベムラフェニブ(BRAF 阻害剤)が BRAFV600E 遺伝子変異のある難治性 ECD/LCH の数名の患者に使用されており、ベムラフェニブにより BRAF 活性を阻害させることでこれらの症例に高い効果を示している。

INTRODUCTION

エルドハイム・チェスター病は原発不明の非ランゲルハンス性の組織球症であり、1930 年から 2013 年までの間に 500 例以上が症例報告されている希少疾患である。泡沫組織球により組織が黄色腫・黄色肉芽腫で満たされるという特徴がある。全身にさまざまな症状をきたす。骨痛を伴う骨浸潤、眼球突出、尿崩症、黄色板症(皮膚限局性の脂質代謝異常)、間質性肺障害、両側副腎腫大、尿管閉塞を伴う後腹膜線維症、腎障害、精巣浸潤、中枢神経系・心血管系への浸潤。発症形式(病変の範囲や分布)については、Table 1 参照。エルドハイム・チェスター病、ランゲルハンス組織球症、ロザイ・ドルフマン病のうち複数がオーバーラップしている病態も存在する。

DIAGNOSTIC CRITERIA

当研究班で、以下のように ECD の診断基準を設けた

- ① 組織学的所見：多型肉芽腫・線維性組織・黄色肉芽腫中に免疫組織で CD68+、CD1a+ の泡沫組織球の充填が認められる。
- ② 典型的な骨所見は、放射線画像で両側性・全身性に骨幹・骨幹端部の皮質骨の骨硬化(a)、

もしくは、Tc99m 骨シンチグラフィで、下肢長管骨の遠位端に対称性に異常集積を認める(b)。上肢に認められる事もある。

EPIDEMIOLOGY

当センターでフォローされている 95 名の患者のうち、多くは男性である(74%が男性、26%が女性)。2004 年から 2011 年で診断された例のうち、診断時年齢の平均は 55 歳±14 である(範囲は 16 歳~80 歳)。ECD の小児発症例はほとんどなく、これまで 8 例しか報告がない。発症から診断までに数か月から数年かかる事もある。

CLINICAL MANIFESTATION

骨病変：ECD はほぼ全例(96%)骨浸潤を呈するが、骨痛が生じるのは 50%のみである。にもかかわらず、最も頻度の高い臨床的特徴である(Table 1 参照)。骨痛は多くは脚に生じ、しばしば中等度の痛みだが、どのタイミングでも生じうる。

心血管病変：最も頻度が高いのは、胸部・腹部大動脈周囲の鞘形成である(66%)。動脈周囲への組織球の浸潤は大動脈の主要な分枝にもおよび、腎血管性高血圧が発生する場合もある(21%)。心臓の病変に関しては、心筋・心内膜病変をきたす場合もあるが、心外膜の浸潤が最も頻度が高く(42%)、心タンポナーデを合併する場合がある。2009 年に行われた心血管スクリーニング(心臓 MRI or CT)に関する後ろ向き研究では、70%に画像で異常を認めた：そのうち 49%は右心系への異常浸潤、30%は右室内の偽腫瘍性浸潤、19%が房室間溝への浸潤だった。

眼病変：眼球後部の軟部組織が組織球で満たされ、25%の患者に両側眼球突出が出現する。従来の治療に対して抵抗性がある場合は外科的減量手術を行う。

内分泌病変：最も頻度の高い内分泌異常は、組織球が下垂体を侵すことによる尿崩症である(頻度は 25%)。まれではあるが、高プロラクチン血症、ゴナドトロピン分泌不全、IGF-1 の異常低値などの症例報告がある。また、当施設で、22 名の ECD 患者のうち、7 名に副腎肥大を認め、うち 1 名に副腎不全を認めた。

粘膜皮膚病変：黄色腫が 28%に認められ、眼瞼部や眼窩周囲腔に多くは発生する。頻度は低いですが、結節性紅斑の発生や、外陰部や陰核での発生の報告もある。

肺病変：2008 年に行われた後ろ向き研究では、胸部の HRCT を行い、肺実質への浸潤が 53%で認められ、41%で胸膜浸潤が認められた。肺病変は主に小葉間隔壁を巻き込む。

中枢神経病変：ECD の 15%-25%で認められる。2006 年の研究では、中枢神経病変を認めた症例のうち、45%に錐体路症状、41%に小脳症状を認めた。けいれん、頭痛、神経精神症状、認知症、感覚障害、脳神経麻痺の病変の報告もある。神経病変が起きた場合は、ほとんどの患者で重度の機能障害に至る。中枢神経病変は、ECD における主な予後規定因子である。2011 年に行われた生存解析では、中枢神経病変それ単体で死亡を予兆するものであると指摘されている。

その他：生検により、精巣、甲状腺、リンパ節への浸潤が判明したという報告もある。乳腺への浸潤も多くの症例報告がある。

TRYING TO ASSESS DISEASE ACTIVITY

80%以上の症例で CRP の上昇を認めるが、診断後の治療成果を見る基準としてはインパクトに乏しい。疾患活動性は、主に臨床症状や放射線画像検査(6 か月ごと)で評価される。疾患活動性のスコアリングは確立されていない。経験的には、ECD の疾患活動性を評価するためには PET スキャンが有用である。フォローアップで PET スキャンを行うことで、特に中枢神経病変の治療反応性を迅速に評価できる。同様に、心血管系病変の評価も可能である。

FIRST-LINE TREATMENT OF ECD IS Interferon- α

IFN- α が ECD の治療において第一選択となっている。中枢神経病変や心血管病変に対しては、低用量 IFN- α (3MU \times 3 回/週)では反応に乏しく、可能であれば、高用量(9MU \times 3 回/週)にすることが推奨される。治療は長期間にわたって行われるべきだが、うつ病や全身倦怠感を含む副作用が発生しやすくなるという問題がある。そのほか、イマチニブ・IL-1 レセプター治療・クラドリビン・インフリキシマブなどで治療を行った報告があったが、効果が迅速に現れるものとしては、BRAF インヒビターであるベムラフェニブがあげられる。

BRAF inhibition may be an alternative to IFN- α in patients with ECD carrying the BRAFV600E mutation

BRAFV600E の遺伝子変異があると、がん原遺伝子である BRAF 遺伝子を活性化させ、細胞内の RAS-RAF-MEK-ERK シグナル経路を活性化させる。ベムラフェニブによる BRAF 活性阻害が BRAFV600E 遺伝子変異による転移性のメラノーマの生存率を改善させたという報告があり、この BRAFV600E 遺伝子変異が、2010 年に LCH でも同定された。それゆえ、同じ組織球症である ECD・LCH・RDD などと研究を行ったところ、ECD 患者の 54% に BRAFV600E 遺伝子変異を認めた。

BRAFV600E 遺伝子変異のあった ECD3 例に対して、ベムラフェニブ投与を施行し、いず

れも臨床症状、検査所見に迅速な改善がみとめられた。BRAFV600E 遺伝子変異の存在する重症患者に対して、ベムラフェニブ投与は考慮されるべきである。

FOLLOW UP

2004 年の報告では、診断後の平均生存期間は 19.2 か月(範囲：0~120 か月)と予後不良な疾患であった。しかしながら、2011 年に発表された生存期間に関する解析では、現在 IFN- α による治療後の全死亡率は 26%のみであり、5 年生存率は 68%となっている。