

成人ランゲルハンス細胞組織球症の参照ガイド

第1版（令和7年度）

成人ランゲルハンス細胞組織球症の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ

【責任者】

南谷 泰仁 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科

【メンバー：R7年度初版作成】

井上 義一 国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター

大田 泰徳 東京大学医科学研究所附属病院 病理診断科

川原 勇太 自治医科大学附属病院 小児科

工藤 耕弘 前大学医学部附属病院 小児科

小林 真之 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立墨東病院 血液内科

坂本 謙一 信州大学医学部附属病院 小児科

佐藤 亜紀 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科

塩田 曜子 国立成育医療研究センター 小児がんセンター血液腫瘍科

上甲 剛 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院 放射線科

巽 浩一郎 千葉大学真菌医学研究センター 呼吸器生体制御学研究部門

東條 有伸 東京科学大学 社会連携・DE&I本部

中澤 温子 埼玉県立小児医療センター 臨床研究部

森本 哲 自治医科大学/昭和伊南総合病院 小児科

早川 格 国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部神経内科

宮崎 治 国立成育医療研究センター 放射線診療部放射線診断科

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班

研究代表者 黒川峰夫

目次

1. 緒言	6
1-1 はじめに	6
1-2 作成法	6
2. 定義（疾患概念）	7
3. 診断基準	8
3-1 LCH の組織像	8
3-2 鑑別疾患	エラー! ブックマークが定義されていません。
4. 臨床的病型分類	10
5. 疫学	11
5-1 概要	11
5-2 死因	11
5-3 長期予後	12
5-4 予後因子	12
6. 病因と病態	13
6-1 LCH 細胞は MAPK 経路の遺伝子に活性化変異をもつ	13
6-2 LCH 細胞は骨髄由来である	13
6-3 LCH の病型は造血細胞分化のどこで遺伝子変異が生じるかによって決まる	14
6-4 共通の造血前駆細胞を起源として LCH と他の造血器腫瘍を発症することがある	15
6-5 発がん遺伝子誘発細胞老化によって造血細胞分化は単球系へ偏位する	15
6-6 LCH 細胞はアポトーシス耐性で、SASP により活性化し病変部に集簇する	17
6-7 炎症により組織破壊が生じる	17
6-8 <i>BRAF</i> ^{V600E} 変異陽性単球系細胞が脳内へ浸潤し、炎症性神経変性が生じる	18

7. 臨床症状	19
7-1 骨	20
7-2 皮膚	20
7-3 肺	20
7-4 造血器	21
7-5 肝臓	21
7-6 脾臓	22
7-7 中枢神経	22
7-8 視床下部-下垂体	23
7-9 リンパ節	23
7-10 胸腺	23
7-11 消化管・その他の粘膜	23
7-12 甲状腺	24
7-13 耳	24
7-14 眼	24
8. 検査	25
8-1 肺病変以外	25
8-1-1 血液検査	25
8-1-2 骨髄検査	25
8-1-3 画像検査	25
8-1-4 組織検査	27
8-2 肺病変評価のための特殊検査	27
8-2-1 胸部病変評価のための主な検査	28
8-2-2 胸部合併症、重症度評価のための検査	30

8-3	特徴的な画像所見の解説	31
8-3-1	骨病変	31
8-3-2	視床下部、下垂体茎、下垂体	32
8-3-3	LCH に続発する進行性の中樞神経変性症	33
8-3-4	肺	34
8-4	LCH の遺伝子検査： <i>BRAF</i> 変異を含む MAPK 経路遺伝子変異解析方法	35
9.	治療	37
9-1	治療概要	37
9-2	低リスクの単一臓器型 LCH の治療	39
9-2-1	手術・放射線治療	39
9-2-2	副腎皮質ステロイド薬外用療法	39
9-3	高リスクの単一臓器型 LCH と多臓器型 LCH の治療	39
9-3-1	海外での治療実施状況	40
9-3-2	日本での治療実施状況	44
9-4	単一臓器型肺 LCH の治療	46
9-5	Mixed LCH/ECD の治療	47
9-6	治療抵抗性もしくは再発時の治療	47
9-7	その他の治療	48
9-7-1	下垂体ホルモン補充療法	48
9-7-2	LCH 関連神経変性症（LCH-ND）の治療	48
9-8	治療後の経過観察方法	48
10.	医療費助成制度	49
11.	今後の課題・将来展望	50
1 2.	問題点の解決のために進められている国内の研究	50

1. 緒言

1-1はじめに

成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は、2018年に「特発性造血障害に関する調査研究班」（班長：三谷絹子、LCH領域研究分担者：東條有伸）によって組織的な研究が開始された。日本血液学会認定研修施設や日本病理学会認定施設・登録施設を対象とした成人LCH全国疫学調査が行われ、日本における成人LCH特有の特徴を明らかにしてきた¹。

これまで日本においては18歳以上の成人を対象としたLCH診療ガイドラインは存在しなかった。診療ガイドラインは、臨床上的の問題点に対してエビデンスに基づいた診療方針を推奨レベルとともに提示するものである。しかし、成人LCHは希少疾患であり、世界的にみてもエビデンスレベルの高い臨床研究は限られている。このような状況を踏まえ、正式な診療ガイドラインを作成する前段階として、まず成人LCHの臨床的な概要を医療者に広く周知することを目的に「診療の参照ガイド」を策定した。本ガイドは、国内外の成人LCHに関する臨床データに基づき記載を行っている。

1-2作成法

厚生労働科学研究「特発性造血障害に関する調査研究班」の研究者を中心に、LCHの臨床治療/研究の経験を有する複数の専門家の参加を得て、診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループを編成した。Evidence-based Medicine (EBM) の考え方に沿ってできるだけ客観的なエビデンスを抽出するように文献評価作業を行った。しかし本領域では十分なエビデンスが不足している現状を鑑み、特に重要と思われる事項については、これまで研究班が蓄積してきた知見を基本として、診断・治療に関する主要な27の提言としてまとめ(#1～#27)、構成メンバーによって「同意する」「同意しない」「答える資格が無い」の回答による推奨度合いを決定した(表1)。今回初めての試みとして提言内容に関する知見をAIによる資料収集とまとめを作成して、事前に評価者が共有を行った。なお、日本組織球性腫瘍研究会(旧.日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ)、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班、LCH患者会より査読を得た。

(1) 構成メンバー

ワーキンググループのメンバーは表紙の記載通りである。

(2) 主要な知見に関する合意の度合い

主要な知見に関する合意の度合いは、A（強い合意：同意が95%以上）、B（合意：同意が75-94%）、C（過半数の合意：同意が50-74%）とした。

2. 定義（疾患概念）

日本血液学会疾患登録によると、20歳以上の組織球系腫瘍で最も多いのがランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis: LCH）であり、次いで組織球肉腫、エルドハイム・チェスター病（Erdheim-Chester disease: ECD）、ロサイ・ドルフマン病（Rosai-Dorfman disease）などが続くがいずれも希少疾患である。

LCHは、1900年頃より好酸球性肉芽腫（Eosinophilic granuloma: EG）、Hand-Schüller-Christian (HSC) 病、Letterer-Siwe (LS) 病と全く病像の異なる3つの別の疾患として捉えられていた。1950年代になり、病理学的にこれらはいずれも組織球の増殖症であることが判明し Histiocytosis Xとしてまとめられたが、依然その正体は不明で病名に“X”がついた。その後、その組織球は、皮膚の常在性マクロファージである Langerhans 細胞と同様に細胞質に Birbeck 顆粒をもつことが電子顕微鏡により明らかになった。このことから、1980年代に LCH と改称された²。現在の分類では、EGは骨の単一臓器型 LCH、HSC 病はリスク臓器浸潤（肝病変・脾病変・造血器病変）を伴わない多臓器型 LCH、LS 病はリスク臓器浸潤陽性の多臓器型 LCH に該当すると考えられる。

LCHは炎症性疾患か腫瘍性疾患か長らく議論されてきたが、2010年にLCH細胞に *BRAF*^{V600E} 変異を代表とする MAPK シグナル経路の遺伝子変異が認められることが明らかとなり、「炎症性骨髄腫瘍」という概念が定着している³。LCHは、骨髄由来の未熟樹状細胞の増殖による「血液腫瘍」としての特徴と、様々な臓器に腫瘤を形成する「固形腫瘍」としての特徴の双方を有している。その後、LCH以外の組織球系腫瘍においてもMAPKシグナル経路の遺伝子変異が認められ、組織球系腫瘍はMAPKシグナル経路の遺伝子変異に基づく疾患群として位置づけられている。

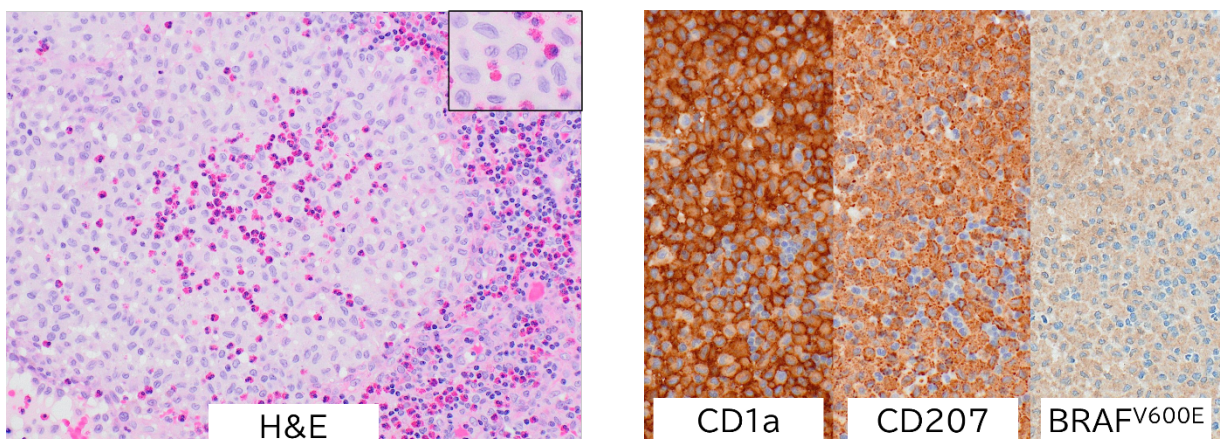
3. 診断基準

LCH の確定診断には、病理組織診断が必須である。臨床的・画像的に典型的な LCH 像であっても、病変組織の生検が推奨される (#1)。WHO 分類第 5 版の診断基準によると、LCH の腫瘍細胞は核溝を有する類円形の組織球で、ランゲルハンス細胞と同様に CD1a と CD207 (ランゲリン) が陽性である。CD207 は電子顕微鏡下での観察を要する Birbeck 顆粒のサロゲートマーカーとして用いられている⁴。病理組織学的検査ではっきりしない場合でも、臨床的/放射線学的特徴 (表 2) があれば LCH を考慮する必要がある (#2)。

なお、成人肺 LCH について、肺病変を中心とした診断基準も、難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班から提案されている (<http://irdph.jp/lch/index.php>)。

3-1LCH の組織像

LCH の腫瘍細胞は、皮膚のランゲルハンス細胞が樹枝状の突起を有する樹状細胞の形態を示すのに対し、類円形で比較的豊富な細胞質を有している。核の輪郭は複雑に入り組んでおり、しばしばコーヒー豆様の核溝が認められる。背景には、非腫瘍性の炎症細胞、主として好酸球、リンパ球、組織球の浸潤が種々の程度に認められる。LCH 型あるいは破骨細胞型の多核巨細胞も認められる。壊死を伴うこともあるが、直ちに悪性を示す所見ではない。免疫組織化学染色では、CD1a が細胞表面に陽性、S-100 蛋白が核と細胞質に陽性、CD207(ランゲリン)が細胞質に陽性となる。*BRAF*^{V600E} 変異は



LCH の約半数で認められ、免疫組織化学的に変異蛋白（VE1）が細胞質に陽性となる(図1)。また、MAPK シグナル経路の活性化に伴い、cyclinD1 やリン酸化 ERK が核に陽性となる場合もある。

図1 LCH の病理像

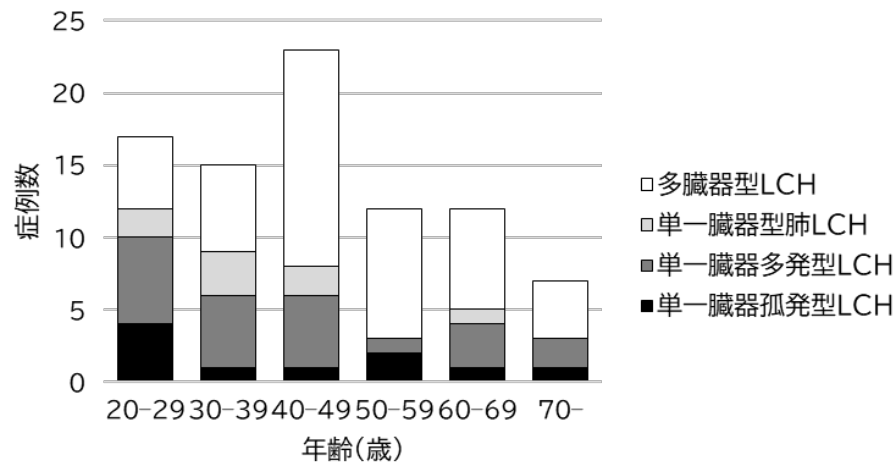
3-2鑑別疾患

LCH と ECD、RDD、小児に多い若年性黄色肉芽腫（juvenile xanthogranuloma：JXG）といった他の組織球症や樹状細胞腫瘍とは、LCH の典型的な細胞像と免疫染色での CD1a および CD207 陽性所見により、病理組織学的に鑑別される。ランゲルハンス細胞肉腫でも CD1a および CD207 が陽性となるが、細胞異型がより高度で、核分裂像が多く、異型核分裂像がしばしば認められる。不確定型樹状細胞腫瘍（indeterminate dendritic cell tumor）は、CD1a および S-100 蛋白が陽性であるが、CD207 は陰性で、電顕的に Birbeck 顆粒が認められない。また、炎症による反応性の CD1a 陽性の樹状細胞とは、樹枝状の形態により鑑別される。

気管支鏡、神経内視鏡による生検や針生検などの微小な組織では、背景の炎症細胞や細気管支周囲などの stellate fibrosis のみで LCH の腫瘍細胞が確認できないことがあるため、確定診断に至らないことがある⁵。臨床症状や画像所見に加えて、組織や血液、骨髓等での *BRAF*^{V600E} 変異の検出が診断に有用である。成人肺 LCH では、剥離性間質性肺炎（DIP）、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（RB-ILD）、線維性過敏性肺炎、サルコイドーシス、非結核性抗酸菌症、肺結核、ブラ、ブレブ、好酸球性肺炎、空洞形成性肺腫瘍、シェーグレン症候群に伴う肺病変、リンパ球性間質性肺炎、リンパ脈管筋腫症、アミロイドーシス（嚢胞性肺疾患を伴う場合）、キャッスルマン病、Birt-Hogg-Dube 症候群、Light-chain deposition disease、慢性閉塞性肺疾患（COPD）と鑑別する⁵。

LCH と ECD は同時に、あるいは LCH に続発して ECD が発症することがあり、分子背景として同じ *BRAF*^{V600E} 変異が認められている⁶。

4. 臨床的病型分類



日本における成人 LCH 全国疫学調査のアンケート調査によると、LCH の浸潤臓器は、骨 (60.5%)、肺 (27.9%)、下垂体 (25.6%)、リンパ節 (24.4%)、皮膚 (23.3%) の順に多かった¹。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、その他には成人では肺単独病変を認める単一臓器型肺 LCH (PLCH)に分けられる。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-型に分類されるが、これは主に小児 LCH のデータから得られた見解のため、成人領域では RO 病変の有無による分類に関して定まった見解はない^{7,8}。本ガイドラインでは、単一臓器孤発型 (SS-s 型 LCH)、単一臓器多発型 (SS-m 型 LCH)、肺単独病変の単一臓器型肺 LCH、多臓器型 (MS 型) LCH の臨床的病型分類により分類する。日本における成人 LCH 全国疫学調査のアンケート結果でも MS-LCH は 53.5%と約半数を占めていた。年齢別臨床的病期分類の分布を図 2 に示した¹。疾患活動性評価基準は、小児 LCH での提唱されている Disease Activity Score (DAS)⁹のような疾患活動性指標は成人 LCH ではまだ確立していない。

図 2 年齢別成人 LCH の臨床的病型分類

5. 疫学

5-1概要

海外では、15歳以下のLCHの発症率は100万人あたり4.6例、男女比は1.2:1と報告されており¹⁰、その大部分は3歳未満の小児である。18歳以上のLCHの発症率は100万人あたり1~1.5例と推測されている¹¹⁻¹³。日本では、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全国疫学調査のアンケート調査によると、2013年から2018年の成人LCH新規発症者は148人であった¹。性差は他国データと同様に、男性60.8%、女性39.2%と男性に多かった。

他国データの診断年齢中央値は30歳代から40歳代と報告されているが、日本における診断年齢中央値は46.5歳(20-87歳)であった。初発症状発現から診断までの期間平均値は15カ月であった。初診の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%)と多岐にわたった。初発症状発現から診断までの期間が長い原因として、診断の遅れが推測される。以前より組織球系腫瘍に他の腫瘍が合併することが報告されていたが、日本における成人LCH全国疫学調査でも86例中19例に他の腫瘍が合併し、内訳は固形腫瘍が12例、骨髄系造血器腫瘍が4例、リンパ系造血器腫瘍が3例であった。診療にあたっては、他の腫瘍の合併を念頭に置く必要がある。

5-2死因

米国のがん罹患統計データベース(SEERデータベース)を用いた、米国における2000年から2016年にLCHと診断された1392例の解析において、もっとも多い死因は、18歳未満の小児LCHでは感染症、18歳以上の成人LCHでは二次発がんであった¹⁴。日本の20歳以上のLCH86例中、6例が死亡し、死因はLCHによる死亡が4例、二次性白血病による死亡が1例、治療関連死亡が1例であった。特にLCHによる死亡4例は全例、初回化学療法に抵抗性であった¹。LCHは他の悪性腫瘍を合

併する頻度が多いことが知られており、成人 LCH において診療上の注意が必要である。小児 LCH と同様、初回化学療法抵抗例での治療成績の向上が望まれる。しかし、小児 LCH では治療強度を上げることで初回化学療法抵抗例の治療成績の向上が得られてきているが¹⁵、成人 LCH、特に高齢者においては治療強度を上げることが難しく、全身状態に応じた治療レジメンの選択や、分子標的治療の導入などの工夫が必要と考えられる。

5-3 長期予後

前述の SEER データベースを用いた米国における小児 LCH（936 例）、成人 LCH の解析では、5 年全生存率は小児 LCH で 96.6%、成人 LCH で 88.5%であった¹⁴。中国の 18 歳以上の成人 LCH266 例の解析では、3 年全生存率と 3 年無イベント生存率は、それぞれ単一臓器型 LCH で 97.2%、63.3%、多臓器型 LCH で 94.4%、54.7%であった¹⁶。日本の成人 LCH86 例の解析では、5 年全生存率と 5 年無イベント生存率は、それぞれ 90.6%、52.1%であった¹。いずれも全生存率は高く、比較的生命予後は良好であるが、無イベント生存率が低く再発率が高いことや不可逆病変による著しい QOL 低下が問題である。日本の成人 LCH 全国疫学調査では、経過中、約 3 割に中枢性尿崩症を、約 1 割に下垂体前葉機能不全を含む汎下垂体機能低下症を、約 3%に中枢神経変性症を認めた¹。単一施設の後方視的解析では、成人 LCH80 例中、28 例に下垂体病変を含む中枢神経病変を認め（下垂体病変 27 例、視床下部病変 11 例、中脳病変 3 例）、そのうち 7 例に視床下部性認知機能障害を認め、日常生活に支障を来していた¹⁷。

5-4 予後因子

小児 LCH ではリスク臓器浸潤（肝臓、脾臓、造血器）は生命予後不良因子とされているが¹⁵、成人 LCH での意義は不明である⁷。近年、成人 LCH の後方視的解析がいくつか報告され、中国の成人 LCH266 例の解析では、「リスク臓器浸潤あり」と「診断時年齢 50 歳以上」が全生存率における予後不良因子であった。日本の 20 歳以上の成人 LCH86 例の解析では、単変量解析では「診断時年齢 60 歳以上」「リスク臓器浸潤あり」「リンパ節病変あり」が、多変量解析では「診断時年齢 60 歳以上」が全生存率における予後不良因子であった。遺伝子変異解析を実施した症例のうち、末梢血液血漿中の cell free DNA の *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性例で、全生存率が低かった¹。1984 年から 2021 年の間

に米国単一施設で LCH と診断され、病変組織の遺伝子変異解析を実施出来た成人 LCH156 例の解析では、病変組織の *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性は全生存率や無イベント生存率の低下に関与しなかった¹⁸。 *BRAF* 遺伝子変異の有無と予後の関連に関してはまだまとまった見解は得られていない。

6. 病因と病態

6-1LCH 細胞は MAPK 経路の遺伝子に活性化変異をもつ

2010 年、小児 LCH 患者の 70%、成人 LCH 患者の 40%において、LCH 細胞に *BRAF*^{V600E} 変異が認められると報告された¹⁹。その報告の中で、*BRAF* 変異の有無にかかわらず、ほとんどすべての例で、ERK のリン酸化が認められることも明らかにされた。その後、MAPK シグナル経路の遺伝子に、相互排他的な活性化変異が次々に見出された²⁰。その中で、*BRAF*^{V600E} 変異が最も多く約 55%に、次いで *MEK1* 変異が約 20%、V600E 以外の *BRAF* 変異 (in-frame 欠失や splicing 異常、融合遺伝子) が約 10%に認められる²¹ (図 3)。これらのことより、LCH 細胞は、がん遺伝子に活性化変異を持つ腫瘍性細胞であることが明らかになった。

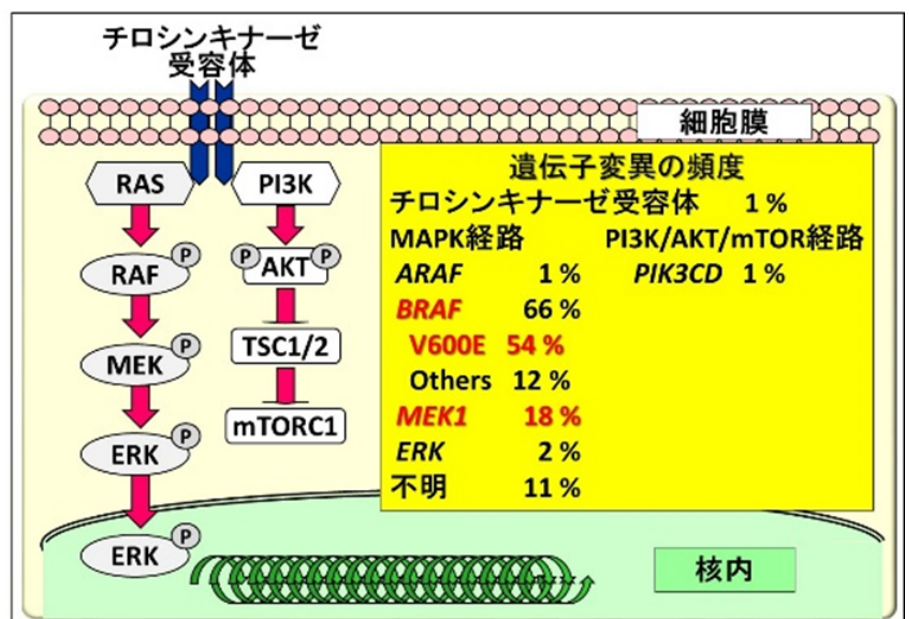


図 3 LCH における遺伝子変異の頻度
90%の症例において LCH 細胞に MAPK 経路に活性化遺伝子変異を認める

6-2LCH 細胞は骨髄由来である

LCH は、集簇する組織球 (LCH 細胞) は Birbeck 顆粒陽性で、皮膚常在マクロファージである Langerhans 細胞 (LC) に組織学的に類似することから命名された。組織特異的な常在マクロファージ

には、そのほかに肝の Kupffer 細胞細胞、脳の microglia などがあるが、それらは胎児期の卵黄囊造血を起源とする。LCH 細胞の遺伝子発現プロファイルを、卵黄囊造血由来の表皮 LC と骨髄由来の未熟樹状細胞と比較したところ、後者に類似していた²²。また、 $BRAF^{V600E}$ 変異陽性の LCH 症例においては、骨髄の CD34 陽性細胞にも同変異が検出される²³。これらのことから、LCH 細胞は骨髄造血を起源とすることが明らかになった。

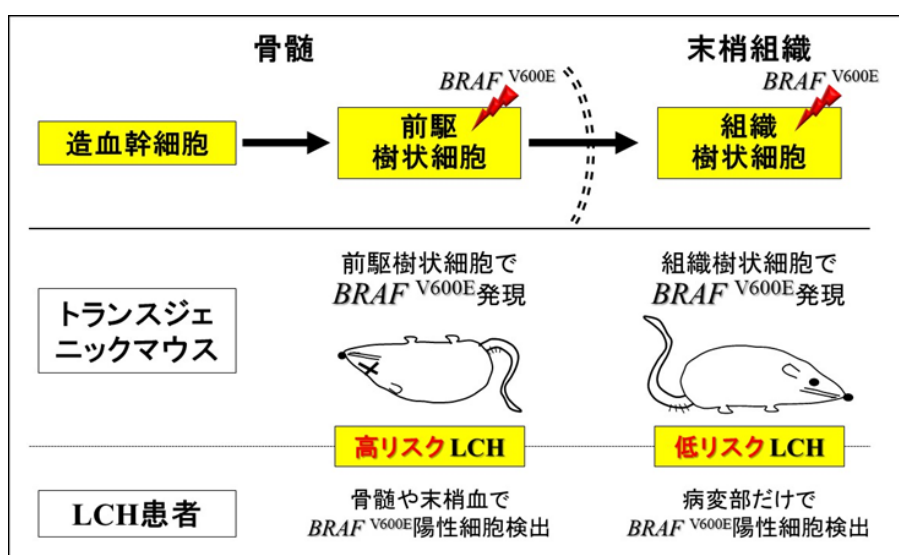
6-3LCH の病型は造血細胞分化のどこで遺伝子変異が生じるかによって決まる

樹状細胞前駆細胞に発現する CD11c のプロモーター下で $BRAF^{V600E}$ を強制発現させたトランスジェニックマウスには高リスク LCH 様の病変が再現されるのに対し、組織の樹状細胞に発現する CD207 のプロモーター下で $BRAF^{V600E}$ 変異を発現させたトランスジェニックマウスには低リスク LCH 様の病変が再現される²⁴。また、 $BRAF^{V600E}$ 変異陽性の LCH 症例において、高リスク患者では骨髄の CD34 陽性細胞および末梢血の CD11c 陽性細胞や CD14 陽性細胞でも同変異が検出されるが、低リスク患者では病変部以外では同変異は検出されない²⁴(図 4)。

このことから、 $BRAF^{V600E}$ 変異は LCH のドライバー変異であり、LCH のリスク病型は樹状細胞分化のどの段階において変異が生じたかに依存することが示された。

図 4 遺伝子変異の入る造血細胞の分化段階により LCH の病型が決まる

骨髄中の前駆細胞に $BRAF^{V600E}$ 変異が入ると高リスク LCH となり、末梢組織の樹状細胞に $BRAF^{V600E}$ 変異が入ると低リスクの LCH となる

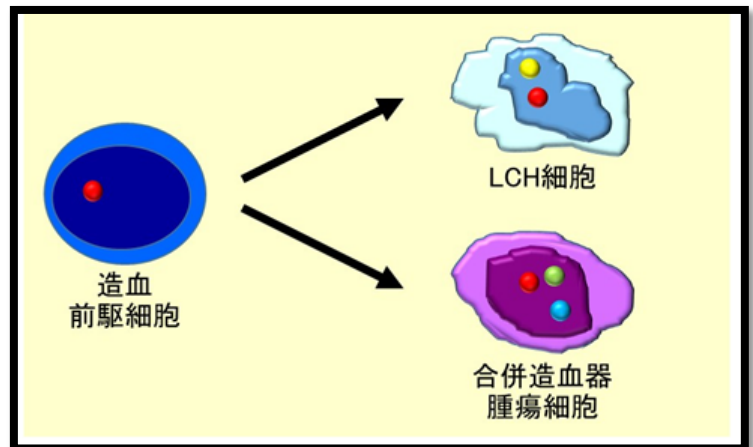


6-4共通の造血前駆細胞を起源としてLCHと他の造血器腫瘍を発症 することがある

LCHの発症に前後して様々な悪性腫瘍を合併することがある²⁵。近年、LCH細胞と共通する遺伝子変化を示すTリンパ芽球性白血病^{26,27}や、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫¹⁸、急性骨髄性白血病^{18,28}を合併したLCH例が報告されている。多くの場合、LCHおよび合併する造血器腫瘍細胞には、共通する遺伝子変化以外に遺伝子変異がいくつか付加している。このことは、LCHと合併する造血器腫瘍が共通した造血前駆細胞から発生することを示唆している(図5)。また、リンパ系腫瘍を合併したLCHにおいては、T細胞受容体遺伝子²⁷や免疫グロブリン遺伝子¹⁸の再構成を伴う例があり、LCHがリンパ系にコミットした細胞からも発生することを示唆している。

図5 共通した造血前駆細胞からLCHと他の造血器腫瘍が発生する

遺伝子変化(●)のある造血前駆細胞に、遺伝子変異(●)が加わりLCHを、他の遺伝子変異(●●)が加わり合併造血器腫瘍を発症する



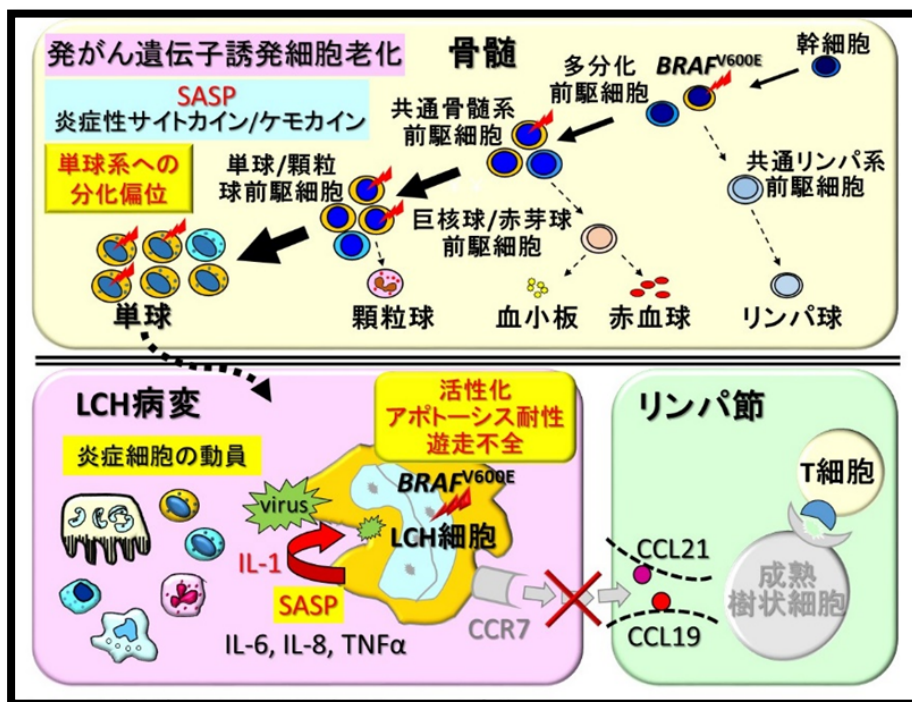
6-5発がん遺伝子誘発細胞老化によって造血細胞分化は単球系へ偏位する

一般に、悪性腫瘍は、多くの遺伝子変異の積み重なりによって発症する。LCHと同様に *BRAF*^{V600E} 変異を持つ黒色腫では、1細胞当たり200を超える遺伝子変異が認められる。一般に血液腫瘍は固形

腫瘍に比べ遺伝子変異が少ないが、LCH では 1 細胞当たりの遺伝子変異の数は中央値 1 個（幅 0-5）と特に極めて少なく、ほとんどの例は、遺伝子変異は MAPK 経路に 1 つだけである²⁰。

BRAF^{V600E} 変異のみの場合には、発がん遺伝子誘発細胞老化（oncogene-induced senescence）が生じ、p16(INK4a)の発現により細胞周期は停止する²⁹。LCH 細胞は、発がん遺伝子誘発細胞老化の状態にあり、細胞周期は停止しており、増殖はせず、アポトーシス耐性となっている³⁰。

発がん遺伝子誘発細胞老化が生じると細胞老化随伴分泌現象（senescence-associated secretory phenotype: SASP）が誘導される。SASP により多量に分泌される IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α などの炎



症性サイトカインによって、造血前駆細胞の分化が単球系に偏位する³⁰（図 6 上段）。

図 6 発がん遺伝子誘発細胞老化と LCH の病態

骨髓では、*BRAF*^{V600E} 変異(赤稲妻)により細胞老化(オレンジ色)が誘発され造血前駆細胞は、senescence-associated secretory phenotype (SASP)により炎症性サイトカイン/ケモカインが放出し、造血細胞分化は単球系に偏位する(上段)。LCH 病変部では、*BRAF*^{V600E} を持つ単球が LCH 細胞に分化し、細胞分裂停止、アポトーシス耐性、SASP を示す。SASP により、LCH 細胞は IL-1 の autocrine 機構により活性化されるとともに、種々の炎症細胞が動員される(下段左)。LCH 細胞は CCR7 の発現が低下しているためリンパ節への遊走不全が生じ、病変部に留まり続ける(下段右)。

6-6LCH 細胞はアポトーシス耐性で、SASP により活性化し病変部に集簇する

単球から分化した未熟樹状細胞の形質を示す LCH 細胞も細胞老化しており、アポトーシス耐性³¹で SASP も持続する。LCH 細胞は、IL-1 の autocrine / paracrine ループにより活性化する^{32,33}。また、SASP により炎症細胞が病変部に動員され、高度の炎症を伴う LCH 病変が形成される³⁰(図 6 下段左)。

正常な未熟樹状細胞は病原体と遭遇すると活性化し、成熟し、CC Chemokine receptor (CCR)7 を発現し、リンパ節に発現する CC Chemokine ligand (CCL)19 および CCL21 に向かって遊走し、リンパ節内の T リンパ球に抗原提示する。*BRAF*^{V600E} 変異陽性 LCH 細胞は、CCR7 の発現が低下しておりリンパ節への遊走不全が生じている³¹ (図 6 下段右)。

これらのことから、LCH 細胞は、病変部位で増殖しているのではなく、アポトーシス耐性と遊走不全のために蓄積し集簇していると考えられる。

6-7炎症により組織破壊が生じる

LCH 病変部位には、LCH 細胞に加えて、好酸球やリンパ球、破骨細胞様巨細胞など、さまざまな炎症細胞が浸潤している。これらの細胞は互いに刺激して活性化し、重度の炎症を引き起こす³⁴。LCH の臓器障害は、LCH 細胞の“増殖”によるのではなく、この重度の炎症による。この炎症を反映し、血清中の炎症性サイトカイン・ケモカイン値は、疾患の進展度に応じて上昇する³⁵。特に、高リスク患者では IL-18 や osteopontin (OPN) の上昇があり^{35,36}、サイトカインストームから多臓器不全を引き起こす。また、成人肺 LCH では喫煙との関連が示唆されているが、Liu H らは *BRAF*^{V600E}-mutant mouse model に喫煙させることにより肺 LCH の疾患モデルを作成し関連するサイトカインについて明らかにした³⁷。

6-8 $BRAF^{V600E}$ 変異陽性単球系細胞が脳内へ浸潤し、炎症性神経変性が生じる

LCH 関連中枢神経変性症を発症 (LCH-neurodegeneration [ND]) した患者は 90%以上が $BRAF^{V600E}$ 変異陽性例であり、 $BRAF^{V600E}$ 変異陽性例は陰性例よりも 10 倍以上 LCH-ND の発症率が高い (33.1% vs. 2.9%)³⁸。

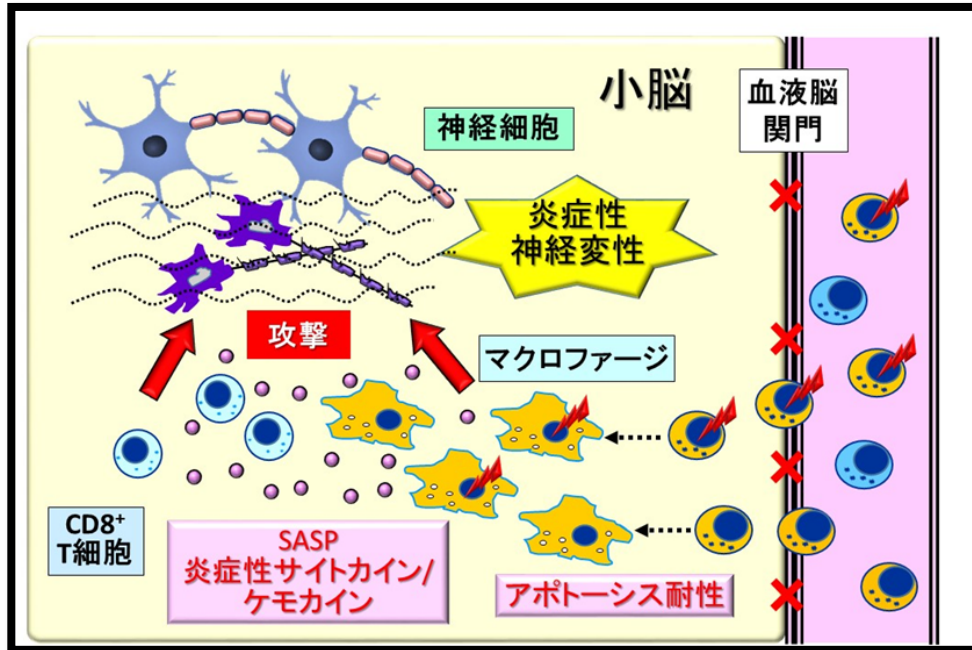
LCH-ND 患者では、 $BRAF^{V600E}$ 変異アレルが髄液中で検出される率は低い (10%) が末梢血単核球中では高率 (LCH 治療開始前: ND 患者 59% vs. 非 ND 患者 15%、活動性病変消失時期: ND 患者 22% vs. 非 ND 患者 0%) に検出され、髄液中で炎症性サイトカイン/ケモカインである OPN が上昇しており、脳病変では血管周囲に $BRAF^{V600E}$ 変異陽性のマクロファージが浸潤しており OPN が高発現している³⁹。

造血幹細胞に $BRAF^{V600E}$ 変異を発現させたトランスジェニックマウスは高リスク LCH を呈し、末梢血中に発がん性遺伝子誘発性細胞老化の特性をもった $BRAF^{V600E}$ 変異陽性単球系細胞が検出され、この細胞が血液脳関門を破壊して脳実質内に侵入し、そこで炎症性マクロファージに分化し、脳幹や小脳に集簇し、炎症性神経変性を引き起こす。脳内に浸潤している $BRAF^{V600E}$ 変異陽性マクロファージは SASP を示しアポトーシス耐性である。このとき、脳内に浸潤している炎症性マクロファージのうち、 $BRAF^{V600E}$ 変異陽性の割合は 10%弱で、 $BRAF^{V600E}$ 変異陰性が大半を占める⁴⁰。おそらくこれは、

$BRAF^{V600E}$ 変異陰性の単球系細胞が SASP によって老化細胞となり⁴¹、脳内に浸潤しやすくなり脳病変を増悪させていると考えられる(図 7)。

図 7 $BRAF^{V600E}$ 変異陽性単球系細胞による炎症性神経変性

末梢血中の $BRAF^{V600E}$ 変異(赤稲妻)陽性単球系細胞は発がん遺伝子誘発性老化(オレンジ色)をきたしており、アポトーシス耐性で、SASP を示し炎症性サイトカイン/ケモカインを分泌する。血液脳関門を破壊して脳実質内に



侵入し、炎症性マクロファージに分化して、脳幹や小脳に集簇し、CD8+T細胞と共に炎症性神経変性を引き起こす。 $BRAF^{V600E}$ 変異陰性単球系細胞も SASP によって細胞老化をきたし脳内に浸潤する。

7. 臨床症状

LCH は骨髄由来の未熟樹状細胞の増殖による「炎症性骨髄性腫瘍」であり、全身臓器に病変を形成する。成人、小児ともに骨病変が最多(成人:60.5%、小児:77.2%)であり、それに次いで小児では皮膚(68.0%)、成人では肺(27.9%)への浸潤が多く認められていた^{1,42,43}。以下に各臓器における LCH 病変の特徴を記載するが、全身臓器に多彩な症状を呈するため血液内科以外の診療科を初めに受診される患者も多く注意が必要である。

7-1骨

骨病変は全身の様々な骨に生じるが、高頻度に浸潤を認めるのは頭蓋骨、椎体、腸骨、大腿骨といった、比較的大きな骨に浸潤が多い傾向がある^{44,45}。LCHの骨病変は溶骨性病変であり、X線検査では円形の打ち抜き像である Punched out lesion が、CT では内板・外板両者の骨融解像を反映した Beveled edge が認められる。骨溶解が急速に進行するため多くの場合は疼痛を伴うが、無症状に経過することもある。疼痛以外にも様々な症状を生じ、骨溶解に伴う臓器破壊による症状と、骨病変に伴う軟部腫瘍による浸潤臓器の圧迫症状を生じる（例：眼窩浸潤による眼球突出や視覚障害、椎体浸潤による扁平椎や側弯や脊髄圧迫症状、乳突洞から中耳浸潤による中耳炎や難聴、顎骨浸潤による歯牙欠損など）。また、側頭骨や眼窩、乳突洞、頬骨、上顎骨、副鼻腔、頭蓋底（前・中頭蓋窩）などの頭蓋顔面骨に病変のある例は、中枢性尿崩症（CDI）や中枢神経変性症（ND）の発症リスクが高いことが知られており、これらの部位の骨病変は「CNS リスク部位」と呼ばれ、慎重な経過フォローが必要とされている⁴⁶。

7-2皮膚

LCHの皮疹は、ザラザラとした赤みの強い出血性丘疹や脂漏性湿疹が多いが（図8）、びらん・潰瘍形成、汗疹、紫斑、膿疱など多彩な皮疹像を呈する事から、他疾患と区別することが難しく、脂漏性湿疹、アトピー性皮膚炎や外耳炎として経過を見られている症例も少なくない。皮疹は頭部・顔面以外に、頸部・腋窩・鼠径部、外陰部などの「皺のある部位」に出現する事が多く、皺を伸ばして観察することが重要である。また、皮膚単独の単一臓器型LCHの頻度は低く、皮疹からLCHと診断した場合は他臓器に浸潤がないか全身検索を実施することを考慮すべきである。



図8 体幹部と頭皮内の脂漏性湿疹

7-3肺

単一臓器型肺LCHは、わが国の全国調査（厚労省旧呼吸不全に関する調査研究班等）では、29～36歳、男性が60-80%、喫煙者が90-93%を占めた。37-44%は検診発見であり、20%程度は診断時

無症状であるが、呼吸器関連の自覚症状を認める場合、咳嗽（46-51%）、呼吸困難（22-28%）、喀痰（4-19%）、胸痛（18-19%）、発熱（11%）を認めた。⁴⁷⁻⁴⁹

7-4造血器

現在の LCH における造血器浸潤の定義は以下の通りであり、血球減少を指標としており末梢血あるいは骨髄中の LCH 細胞の有無は診断基準に含まれていない。これまでに実施されてきた臨床試験^{15,43,50,51}の結果から、小児 LCH では造血器浸潤のある症例は生命予後が不良であることが知られているため、積極的な治療介入が必要である。また、血球減少に発熱などを伴う場合には、血球貪食性リ

<造血器浸潤の定義>

以下の3つのうち2つ以上を認めるものを造血器浸潤ありと判断する。

1. 貧血：ヘモグロビン < 10g/dL（鉄欠乏性貧血などの他の原因によるものを除く）
2. 白血球減少：白血球数 < 4,000/ μ L
3. 血小板減少：血小板数 < 100,000/ μ L

ンパ組織球症の合併の可能性を考えて精査を行う^{49,52}。

7-5 肝臓

肝浸潤の定義は以下の通りである。肝腫大を主症状として黄疸や腹水を伴い、進行すると硬化性胆管炎や肝硬変をきたし肝不全に至ることもあるため注意が必要である。また、造血器浸潤と共に肝臓への浸潤は、小児 LCH の予後不良因子であることが知られている。

<肝臓浸潤の定義>

以下のいずれかを認めた場合に肝浸潤ありと判断する

1. 他の原因が除外できる、季肋下 > 3cm の肝腫大
2. 他の原因が除外できる、総蛋白 < 5.5 g/dL、またはアルブミン < 2.5 g/dL、AST/ALT/ γ GTP 年齢正常上限値の3倍以上
3. 組織学的に LCH 細胞が浸潤している

7-6脾臓

「他の原因が除外できる季肋下> 2cm の脾腫大」を認めた場合に脾浸潤ありと判断する。造血器浸潤、肝浸潤と共に脾臓への浸潤は、小児 LCH の予後不良因子であることが知られている。

7-7中枢神経

LCH の中枢神経浸潤は大きく 2 つに分けられる⁵³。1 つ目は、腫瘍形成性の中枢神経浸潤であり、大脳皮質だけでなく髄膜、脈絡叢などにも LCH 細胞の浸潤が認められ、腫瘍による巣症状をきたす。2 つ目は、進行性神経変性に伴うものであり、LCH 関連神経変性症(LCH associated neurodegenerative disease、 LCH-ND)として認識されるものである⁵⁴。LCH-ND は小脳歯状核、基底核、脳幹部に病変を認める事が多く、MRI の T1 または T2 強調画像で左右対称性の信号変化を呈することが特徴である。LCH-ND は神経症状の有無によって、“LCH associated abnormal CNS imaging, LACI”と“LCH associated abnormal CNS symptoms, LACS”に区別される。LACI は「放射線学的 LCH-ND (radiological LCH-ND, rLCH-ND)」、LACS は「神経学的 LCH-ND (Clinical LCH-ND, cLCH-ND)」とも呼ばれる。LCH-ND は進行性の疾患であり、画像所見の悪化（異常信号域の明瞭化、液状変性、小脳萎縮）から、神経症状の出現（小脳失調症状、学習障害、性格変化）と増悪へと進展する。

7-8視床下部-下垂体

LCHには尿崩症を始めとする下垂体ホルモン分泌不全を合併することがあり、初期にはLCH細胞浸潤による画像所見の出現やホルモン分泌不全症状を呈する事がある。視床下部-下垂体へのLCH浸

<視床下部-下垂体浸潤の定義>

以下のいずれかを認めた場合に視床下部-下垂体浸潤と定義する。

- 1.他の原因が除外できる頭部MRIでの、視床下部-下垂体茎-下垂体の腫大または造影効果の出現
- 2.他の原因が除外できる頭部MRIでの、下垂体後葉の高輝度スポットの消失（T1強調画像）
- 3.下垂体前葉または後葉ホルモン分泌不全

潤の定義は以下の通りである。

7-9リンパ節

これまでの国内小児LCHを対象とした臨床試験においては、リンパ節浸潤の定義を「他の原因が除外できる短径が1cmより大きいリンパ節腫大、または組織学的にLCHと診断されたもの」としている。

7-10 胸腺

「CTでの胸腺腫大または組織学的にLCHと診断されたもの」を胸腺浸潤ありと判断する。LCHによる胸腺腫大によって気道圧迫をきたすこともあり注意が必要である。低年齢の小児や化学療法などによる骨髄抑制からの回復直後では生理的な胸腺腫大との鑑別を要する。LCHによる胸腺腫大では、CTで“点状石灰化（punctate calcification）”が認められるのが特徴である^{55,56}。

7-11 消化管・その他の粘膜

「他の原因が除外できる粘膜潰瘍、蛋白濾出性胃腸症、または内視鏡所見および組織学的診断」が、消化管・その他の粘膜浸潤の診断定義となっている。消化管病変では、嘔吐、腹痛、下痢といった消化器症

状が生じ、重症化すると蛋白滲出性胃腸症（低アルブミン血症）や消化管穿孔を合併する⁵⁷。消化管粘膜だけでなく口腔粘膜、歯肉、性器・肛門部粘膜など様々な粘膜病変が生じるため、全身臓器のスクリーニングが重要である。

7-12 甲状腺

「甲状腺腫大、または組織学的に LCH と診断されたもの」を、甲状腺浸潤ありと判断する。LCH による甲状腺腫大は、甲状腺機能異常をきたすだけでなく、気道圧迫による呼吸障害を引き起こすこともあるため、注意が必要である。甲状腺に生じるがん（甲状腺乳頭癌や甲状腺濾胞癌など）の中で LCH を占める割合はわずかである。一方で、他の甲状腺に生じる「がん」と比較し化学療法に対する感受性は良好であり、手術による完全切除は必須ではない⁵⁸。

7-13 耳

「他の原因が除外できる中耳炎、外耳道炎、または耳漏を認める場合」に LCH の耳浸潤ありと判断する。耳浸潤を有する LCH は、頭蓋顔面骨への浸潤と同様に中枢性尿崩症（CDI）や中枢神経変性症（ND）の発症リスクが高いとされており、“CNS リスク部位”の一つとして長期のフォローが必要である⁵⁹。また、難聴などの聴力障害をきたすリスクもあるため、定期的な聴力検査を行うことも考慮する。

7-14 眼

「縮腫や眼球突出を伴う眼窩への浸潤所見」を有する場合に眼浸潤ありと診断する。頭蓋顔面骨および耳浸潤と同じく、CDI や ND 発症のリスクが高くなることが知られており、“CNS リスク部位”として長期のフォローが必要である。

8. 検査

8-1 肺病変以外

LCH は病変の部位によって多彩な臨床症状や検査所見を呈するため、臨床像にあわせた検査が必要となる。肺病変に対する検査については次項 8-2. に譲る。また臨床的・画像的に典型的な LCH 像であっても、診断確定のためには病変組織の生検が推奨される（# 1）。

8-1-1 血液検査

LCH の診断時に、肝機能、腎機能、血算（白血球分画を含む）、炎症マーカー（C 反応性タンパク:CRP）などの血液検査の実施が推奨される(#3)。多飲・多尿などの症状や頭部画像で下垂体-視床下部に病変を認める症例では、下垂体後葉機能低下症（中枢性尿崩症）および下垂体前葉機能低下症を除外するために内分泌機能検査の実施が推奨される(#4)。血清浸透圧および尿浸透圧の測定も尿崩症の鑑別診断に有用である。

8-1-2 骨髄検査

骨髄検査は必須ではないが、血球貪食症候群を疑う例や血算で異常がある場合は推奨される。現在のところ、LCH において慣例的な骨髄穿刺・生検は推奨されない。しかし、LCH には骨髄系および二次性造血器腫瘍の合併が多いため、原因不明の血球減少や血球増加がある場合は骨髄穿刺・生検検査の実施が考慮される(#5)。

8-1-3 画像検査

8-1-3-1 FDG-PET/CT 検査

LCH は全身のあらゆる部位に病巣を作りうるため、ベースラインの病変範囲の確認のため遠位四肢を含む全身（頭頂部からつま先まで）の FDG-PET/CT 検査もしくは骨シンチ検査と CT 検査の併用検

査の実施が推奨される。必要に応じて、さらに臓器別画像検査（CT 検査、MRI 検査、エコー検査など）の追加が推奨される(#6)⁶⁰⁻⁶²。PET で新規病変を疑う部位があれば追加の生検も検討される。

8-1-3-2 MRI 検査

成人では頭部 MRI 検査は全例に必須ではないが、頭蓋骨など中枢神経に近接した病変がある場合や尿崩症などの下垂体機能障害や神経症状を有する症例では診断時に下垂体撮影条件を含む頭部造影 MRI 検査の実施が推奨される(#7)⁶³⁻⁶⁶。LCH の腫瘍病変は造影効果を伴うため、造影 MRI 検査が有用である。LCH の中枢神経浸潤の MRI 検査所見については次項 8-3.を参照されたい。

頭部以外の MRI 検査は通常撮影しないが、LCH 以外の原因が否定的で、血清胆汁うっ滞マーカーが上昇もしくは超音波検査で胆管拡張が認められる場合、本邦での頻度は低いが LCH に関連する硬化性胆管炎を評価するため MR 胆管膵管造影検査（MRCP）の実施が考慮される(#8)。LCH に関連する硬化性胆管炎が疑われる症例では、早期に肝生検を行い、病理組織学的評価に加えて遺伝子変異解析の実施が考慮される（#9）。⁶⁷。

8-1-3-3 CT 検査

次項 8-2.で説明がある肺病変の検索の他、肝臓や脾臓そしてリンパ節腫大の確認に有用である。PET/CT 検査が撮影できない場合は全身検索のために造影 CT 検査を撮影することとなるが、検出精度の観点からはやはり PET/CT 検査が望ましい⁶⁰⁻⁶²。

8-1-3-4 消化管内視鏡検査

LCH の腸管病変は稀であるが、多臓器型の症例で見られることがあり下痢や消化不良などの症状がある場合は施行すべきである。一方で消化管病変を有する LCH 患者の過半数が無症状であり、PET/CT 検査での集積などから消化管内視鏡検査を経て発覚している。病変に特徴的な所見は報告されておらず、びらんや有茎性ポリープなどその臨床像は多彩である^{68,69}。

8-1-3-5 超音波検査

簡便に施行できるため腹部エコーは肝脾腫の確認やスクリーニングに有用である。LCH の肝浸潤は典型例では低エコー像として描出される⁷⁾。肺の LCH では肺高血圧症の検索に心エコーが推奨される(次項 8-2.参照)。

8-1-4 組織検査

LCH は生検組織による病理学的検査が最も重要である。生検部位は原則として非侵襲的に組織採取が可能な部位を優先する。皮膚が最も検体採取が容易だが、骨やリンパ節なども生検候補となる。肝臓や肺など病変の摘出が困難な部位は針生検でもやむを得ないが、その際は診断確定およびその後に追加検査が必要となる可能性を鑑みて 18G 以上の太さの針で 5-10 個の検体採取が推奨される⁸⁾。

病変が大きい場合、特に骨の場合は病変を無理に取りきる必要はない。骨は脱灰標本とする場合が多いが、脱灰標本にしてしまうと遺伝子検査を追加で行うことが難しくなる可能性があることは留意すべきである。病理像や免疫染色については前項 3.を、遺伝子検査については次項 8-4.を参照されたい。

8-2 肺病変評価のための特殊検査

肺 LCH は多臓器型 LCH の肺病変として、もしくは、単一臓器型肺 LCH として認められる。単一臓器型肺 LCH は通常びまん性肺疾患、間質性肺疾患として、まず呼吸器内科を受診することが多い。したがってびまん性肺疾患、間質性肺疾患、さらに喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患等の鑑別のために特殊検査が行われる。呼吸器科としての肺病変の鑑別疾患は、剥離性間質性肺炎 (DIP)、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD)、慢性過敏性肺炎、サルコイドーシス、非結核性抗酸菌症、肺結核、ブラ、ブレブ、好酸球性肺炎、空洞形成性肺腫瘍、シェーグレン症候群に伴う肺病変、リンパ球性間質性肺炎、リンパ脈管筋腫症、アミロイドーシス (嚢胞性肺疾患を伴う場合)、キャッスルマン病、Birt-Hogg-Dube 症候群、Light-chain deposition disease、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)。難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班から診断基準が提案されている (難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班 (<http://irdph.jp/lch/index.php>))。

更に、肺 LCH の重症度、肺高血圧や肺がん等の合併症評価のための検査も行われる。また他の間質性肺疾患、特に喫煙関連肺疾患の併発があり得ることも認識して鑑別する。

単一臓器型肺 LCH を疑う場合、血液内科と連携し全身検索を行い、他の臓器に病変がないことを確認することが提案されている。本邦の難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班からの報告や 2022 年に発表された LCH 専門家による国際提言に基づき、肺 LCH 胸部病変評価のための特殊検査を紹介する⁸。

8-2-1 胸部病変評価のための主な検査

8-2-1-1 胸部 X 線検査、胸部高分解能 CT(HRCT)検査

びまん性肺疾患、嚢胞性肺疾患の鑑別に従って検査を進める^{71,72}。胸部 X 線検査、胸部高分解能 CT(HRCT)検査が行われる。画像所見の詳細は別項を参照の事。LCH の肺病変を認める症例では、胸部の高分解能 CT 検査 (HRCT) の実施が推奨される^{8,71} (#10)。肺 LCH は呼吸器内科をまず受診する事が多い。呼吸器内科ではびまん性肺疾患、嚢胞性肺疾患、喫煙関連肺疾患として鑑別が進められるが、血液内科と連携し肺外の臓器に病変がないことを確認することも提案されている^{8,71}。

8-2-1-2 肺組織病理検査

喫煙関連肺疾患を含めたびまん性肺疾患 (間質性肺疾患) の鑑別を行う⁷³。単一臓器型肺 LCH が疑われる場合、気管支鏡検査による肺生検 (経気管支肺生検、経気管支凍結生検) の実施が推奨される。非特異的であるが気管支肺胞洗浄液の CD1a 陽性細胞の増加が診断の参考になることもある(#11)。生検手技は以下の通り。

経気管支肺生検 (TBLB)

採取される組織のサイズは小さいが TBLB でも肺 LCH の診断は可能とされている^{74,75}。

経気管支凍結肺生検 (TBLC)

TBLB より大きな検体が採取されるが、採取される部位が制限される事が多い。手技と評価になれた施設では間質性肺疾患の診断のための検査として、徐々に普及しつつありエビデンスが蓄積されつつある^{73,76}。

外科的肺生検

気管支鏡検査で診断がつかず、禁煙により改善が見られず、化学療法などの追加治療を考慮する場合、診断を確定するために外科的肺生検が考慮される（#12）。他の手技に比べ大きな肺組織が採取され、胸膜を含めた評価が可能であるが、侵襲が大きく、他の方法で診断出来ないときに考慮される⁷⁴。

肺の主要組織所見として、ランゲルハンス細胞の増殖。大型で深い切れ込みのある核を有し、胞体がエオジンに淡染するランゲルハンス細胞の増殖 {免疫染色で S100 蛋白陽性、細胞膜に CD1a、ランゲリン (CD207)、S-100 陽性。電子顕微鏡では細胞質に Birbeck 顆粒をもつ} と好酸球やリンパ球、形質細胞を含む病変を認める。肺ではランゲルハンス細胞の増殖を呼吸細気管支上皮、肺胞管壁、細気管支上皮下部位、線維化部位に認める。補足所見として、ランゲルハンス細胞は血管壁にも浸潤し血管壁の弾性線維の断裂を生じ、しばしば肺動脈、肺静脈内の線維性閉塞がみられる。正常肺でもランゲルハンス細胞は気管支、細気管支上皮に分布する。細気管支周囲などに stellate fibrosis を認める。主として細葉中心性に嚢胞状病変を認める。嚢胞壁の線維化は強く、弾性線維の破壊・消失が認められる。また、組織球をみることがある。慢性に経過すると、広範囲に気腫性病変が認められる。剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患を伴うことがある。初期の細胞増殖期 (cellular stage) から細胞性・線維化期 (intermediate stage) を経て、線維化期 (fibrotic stage)、嚢胞形成期 (cystic stage) と病期別に形態が異なる。線維化期 (fibrotic stage)、嚢胞形成期 (cystic stage) ではランゲルハンス細胞を認めない事もある。しばしば同一症例で細胞性・線維化、嚢胞性変化が混在して認められる⁷⁴。

近年 BRAF および MAPK-ERK 経路の変異に関する組織の分子解析が行われるが、疑わしい病変の診断に有用である⁸。*BRAF*^{V600}wild type LCH 症例については、特に診断に疑問がある場合や二次治療が必要な場合には、次世代シーケンサーによる MAPK-ERK 経路変異の遺伝子変異評価が診断補助となる可能性があり、検査の実施が考慮される。（#13）⁸。

8-2-1-3 気管支肺胞洗浄 (BAL)

BAL 液中のランゲルハンス細胞(CD1a+)が総細胞数の 5 %以上認められた時は組織所見と同等に扱うとされている⁷⁴ (肺病変に関する重要な参考所見：難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研

究 2024 年)。BAL 液中の CD1a 陽性細胞の増加は非特異的であるが診断の参考になることもあるが、特異性、感度、検査法について更に検討を要する。

8-2-2 胸部合併症、重症度評価のための検査

8-2-2-1 呼吸不全

呼吸機能検査

LCH の肺病変を認める症例では、肺機能検査（スパイロメトリー、肺容量、肺拡散能等）の実施が推奨される(#14)⁸。

動脈血液ガス検査

呼吸不全の診断、酸素療法の決定に必要である。

6 分間歩行試験

酸素療法の決定に実施が望ましい。

8-2-2-2 肺高血圧

安静時心電図

循環器系の評価の基本として一般的にまず実施される。

血液 BNP あるいは Pro-BNP

肺高血圧評価の補助として簡便に測定できるため有用である。

心臓超音波検査

LCH の肺病変を認める症例では、肺拡散能（DLco）に異常がある場合、肺高血圧症のスクリーニングのために安静時経胸壁心エコーの実施が推奨される⁸(#15)。

右心カテーテル検査

LCH の肺病変を認める症例では、心臓超音波検査で肺高血圧症を認める場合は、重症度の評価と管理のために、右心カテーテル検査の実施が推奨される(#16)⁸。尚、わが国では肺動脈性高血圧症は指定難病となっており、申請には右心カテーテル検査、肺血流シンチグラフィが必須である。

8-2-2-3 気胸

胸部X線検査、胸部 HRCT 検査

初診時、経過を通じて上記による気胸の確認が必要である。

8-2-2-4 肺癌

喀痰細胞診、腫瘍マーカー（CEA、CYFRA、Pro-GRP、他）

肺癌、他悪性腫瘍を合併する事があり注意、必要に応じて上記を行う。

8-2-2-5 進行性肺線維症

適切な管理治療にもかかわらず肺線維症の進行を認め進行性肺線維症の基準を満たす場合があり、進行性肺線維症としての管理治療が検討される⁷⁶。

8-2-2-6 重症度

難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班から成人 肺 LCH の重症度が提案されている（症状、%FVC、FEV1/予測肺活量、PaO₂,6 分間歩行試験、気胸、肺高血圧、病型）

(<http://irdph.jp/lch/index.php>)。

8-3特徴的な画像所見の解説

8-3-1 骨病変

LCH の活動性のある骨病変においては、LCH 細胞の集簇する軟部腫瘍を中心に、周囲に向けて溶骨が進行する。そのスピードは速く、X線検査やCT検査の骨条件画像において、円形の打ち抜き像（punched out lesion）を示し、新規の病変では辺縁の骨硬化が認められないことが特徴である（図9）。病変部はCT検査、MRI検査では中心部の軟部腫瘍は造影効果をとる。PET-CT検査では強い集積として検出され、全身の病変検索に役立つ。頭蓋骨では内板・外板両者の骨融解の程度の差を反映して、斜めの形状となっ

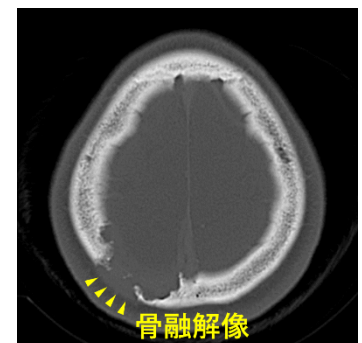


図9 頭部CT検査

た辺縁 (beveled edge) が特徴的である⁷⁷。また、腫瘤部分に、dural tail sign と呼ばれる造影される硬膜が認められることがある⁷⁸。

椎体の場合には、連続して、または、飛び石状に複数の椎体に同時に病変がみられることも多く、圧迫骨折を生じて扁平椎 (vertebra plana) を呈する。ときに軟部腫瘍が脊髄神経圧迫症状をきたすことがある。長管骨では急性期の炎症を反映して、良性の骨膜反応を認めることがある。腫瘤の内部に壊死や血腫を含むことがあるほか⁷⁹、急速に進行した大きな病変の場合、中央に溶け残った骨片を認めることがある⁸⁰。

LCH の骨病変は、治癒過程に入ると軟部腫瘍が退縮し、辺縁から穴を埋めるように造骨が盛んとなり、辺縁の骨硬化像が観察されるようになる⁸⁰。次第に骨の欠損部は認められなくなり、複雑な構造の骨も数か月から 1-2 年かけてもとの形状へと修復していく。椎体病変の場合、さらに時間をかけて椎体高が多少回復する例が経験されるが、扁平椎の形状のまま固定してしまうことがある。手足末端の短管骨に病変をきたすことは稀である。

8-3-2 視床下部、下垂体茎、下垂体

多臓器型の一病変として、または、単独病変として、初発時、または再発時に、視床下部から下垂体へと連なる小さな領域の一部に LCH の腫瘤性病変を生ずる。頭部 MRI の矢状断画像が有用であり、よく造影される腫瘤が描出される。下垂体茎は通常 3mm 前後であり、4mm を超える場合は異常とされる (図 10B 右)。ときに、視床下部～下垂体領域の腫大はごく軽微でも、尿崩症症状が明らかになることもある⁷⁷。

通常、バソプレッシンが後葉に貯蔵している様子は、MRI 非造影の T1 強調像において明瞭な高信号 (bright spot) として描出され、「後葉の輝度が保たれている」と表現される (図 10A)。中枢性尿崩症を生ずると、下垂体後葉の高輝度 spot は消失す



図 10 下垂体柄の腫瘍病変

- A. 正常人の MRI 非造影 T1 強調像での下垂体後葉の高信号 (bright spot)
- B. LCH 患者の下垂体後葉病変による非造影 T1 強調像での高輝度 spot の消失、同一症例のガドリニウム (Ga)造影像による下垂体柄腫瘍の造影効果

化学療法によりこの部位に生じた LCH の腫瘍は縮小するが、いちど発症した尿崩症は通常は治癒しない。また、下垂体前葉機能にも影響する例があり、各種のホルモン補充療法が必要となる。

8-3-3 LCH に続発する進行性の中樞神経変性症

LCH の発症後に、小脳性運動失調や高次脳機能障害が次第に明らかとなる中枢神経変性症 (neurodegenerative disease : ND) が続発することがある。

初期には症状はなく、LCH の診断から数年経過後に、脳 MRI において、主には小脳歯状核 (灰白質) に T2 強調像や FLAIR で左右対称性の異常信号領域が出現する (図 11)。数年かけて範囲は拡大傾向となり、周囲の白質に及び、T1 強調像でも描出されるようになる。これらの所見は進行性であり、次第に神経症状が明らかとなる。脳幹部にも信号変化が出現することがあるほか、小脳の萎縮がみられるようになる。また、基底核の場合には、左右対称性の T1 強調像での高信号領域

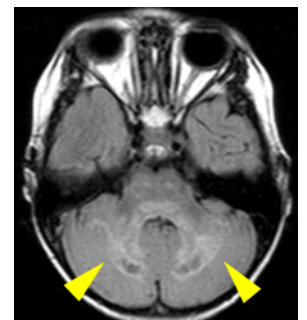


図 11 小脳歯状核病

が認められる。ほかに、脳室周囲に生ずる白質脳症様の変化、血管周囲腔（Virchow Robin space）の拡大を示す点状の信号異常を呈することがある⁸¹⁻⁸³。大脳全体の萎縮をきたす例も報告されている⁸⁴。

脳の変化を生じた部分には、LCH でみられる CD1a や Langerin 陽性の腫瘍細胞はみられず、小脳皮質のグリオシスを伴うプルキンエ細胞の喪失、脱髄をともなう軸索変性、CD8 陽性 T リンパ球浸潤とミクログリアの活性化による炎症所見などを認める⁵³。ここには、常在するミクログリアではない *BRAFV600E* 陽性の単球系細胞が血管周囲に確認されており、これが関与し生じた炎症が神経破壊をきたすと考えられている³⁹。

8-3-4 肺

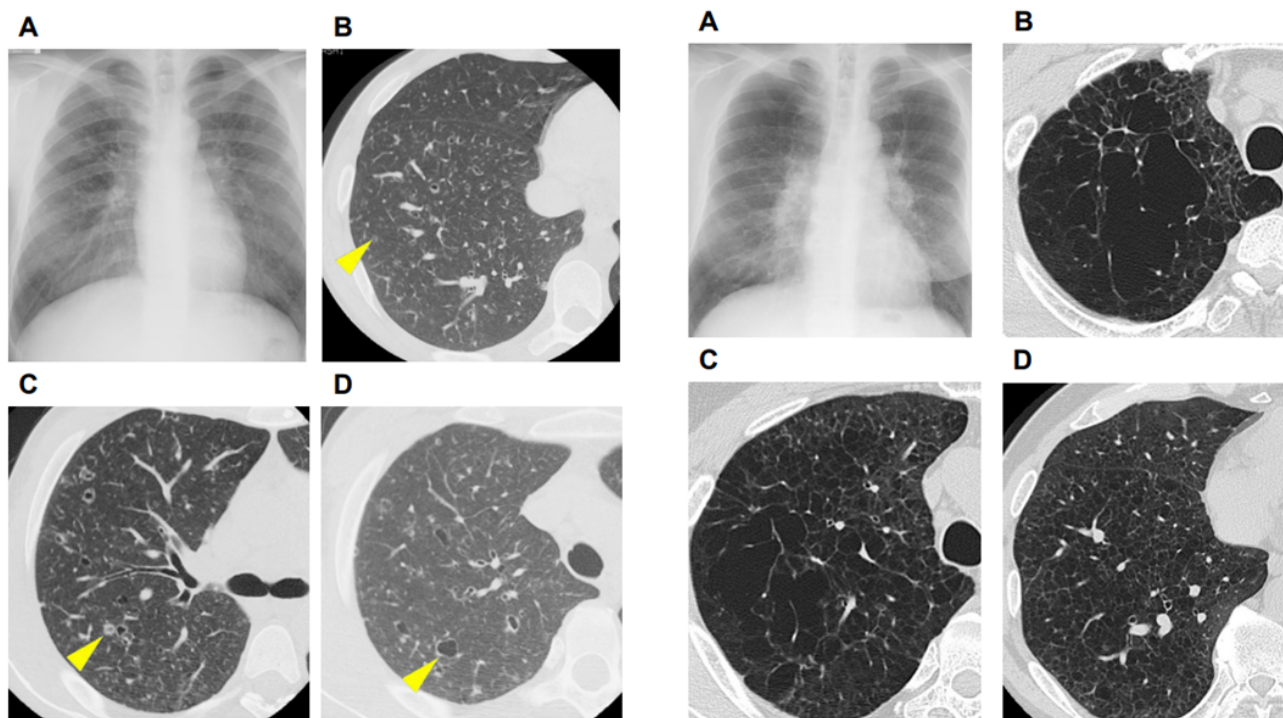
胸部 X 線像では初期には両側上肺野優位の粒状、結節影を示し（図 12A）、晩期には粗大な輪状影、過膨張を呈するようになる（図 13A）⁸⁵

高分解能 CT 検査⁸⁶⁻⁸⁸では、LCH の肺病変は上肺野よりはじまるため上肺野優位分布を示す。早期像は小葉中心性分岐粒状影である（図 12B）。やがて分岐粒状影は融合し小結節となる。小結節内部にはやがて空洞を生じる（図 12C）。空洞は次第に拡大し、結節は薄壁嚢胞へと変化する（図 12D）。終末期には多発嚢胞を生じる（図 13B）。病変の時相は必ずしも一致するわけではなく、下肺野では比較的早期像の小結節や分岐粒状影が見られる一方、上中肺野では比較的進行した変化である空洞性結節や嚢胞が主体にみられることもしばしばである（図 13B-D）。

比較的病初期には肺門、縦隔 LN 腫脹も見られ、上肺野の分岐粒状影と併せ、sarcoidosis との鑑別が容易ではないこともしばしば経験される。

図

12



8-4LCH の遺伝子検査： *BRAF* 変異を含む MAPK 経路遺伝子変異

解析方法

LCH は、MAPK 経路の体細胞遺伝子異常により、ERK が恒常的にリン酸化され、単核貪食細胞系において腫瘍が形成される血液腫瘍である。特に、*BRAF*^{V600E} 変異の存在は、疾患の病態に深く関与しており、診断、治療方針、予後や合併症の予測において重要である^{8,18,19,89}。そのため、限られた腫瘍組織を用いて適切な解析手法を選択することが推奨される。

LCH の遺伝子解析において、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異の頻度が高いことから、全例に対して LCH の診断時に *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異検査の実施が推奨される^{8,18,19,89} (#17)。遺伝子解析方法として、定量的ポリメラーゼ連鎖反応法 (qPCR 法)、液滴デジタル PCR 法 (ddPCR 法)、次世代シーケンシング (NGS 法) などの分子生物学的手法を用いることが可能である^{20,24,90-96}。LCH における低い変異アレル頻度はサンガーシーケンス法では検出困難であるが、アレル特異的 qPCR および ddPCR を用いることにより高感度に検出可能である^{94,95}。腫瘍組織検体が不十分な場合は、末梢血のセルフリー DNA を用い

た ddPCR 法による遺伝子検査が使用可能である⁹⁴。また、*BRAF*^{V600E} 変異に特異的な VE1 抗体を用いた免疫染色法 (IHC) は、組織診断において補助的な役割を果たす。なお、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異の有無の判定のためには、組織免疫化学染色 (VE1) は感度または特異度の点で劣るため、PCR 検査など他の分子アッセイの実施が推奨される⁹⁶ (#18)。

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陰性の LCH については、特に診断に疑問がある場合には、次世代シーケンサーによる MAPK-ERK 経路の遺伝子変異評価が診断補助となる可能性があり、検査の実施が考慮される^{20,91-94} (#13)。

表2 成人 LCH における臨床的・放射線学的特徴のまとめ

骨	40-70%に骨病変を認める ^{1,89,97,98} 。画像上の特徴としては、punched out lesion を伴う溶骨性病変である。頭蓋骨や顎骨に好発するが、骨盤骨、椎骨、肋骨、四肢骨などにも認められる。
皮膚	20-40%に皮膚病変を認める。鱗屑や痂皮を伴う紅斑性湿疹を、前胸部、背部、腹部、頭皮、鼠径部に認める。稀に、口腔粘膜、陰部、肛門周囲に皮膚病変を認めることがある ⁹⁹ 。
内分泌	15-30%に中枢性尿崩症を ^{1,89,97} 、10-20%に下垂体前葉機能低下症を ^{1,100} 認める。視床下部-下垂体茎-下垂体の腫大または造影効果の出現や、下垂体後葉の MRI 検査 T1 強調画像での高輝度スポットの消失などの所見が特徴的であるが、画像異常所見を伴わずに、下垂体機能低下症を認める場合もある ^{66,100} 。
中枢神経	15~25%に下垂体茎、視床下部、松果体に局所性の腫瘍性病変を認める ^{1,89} 。一方で脳実質への浸潤は稀で、小脳または脳幹に病変を認め、運動失調や構音障害を来す ¹⁰¹ 。後頭蓋窩 (小脳歯状核など) に MRI 検査 T2 強調画像で高輝度と萎縮を伴う LCH 関連中枢神経系画像異常と、神経精神異常や失調歩行を特徴とする LCH 関連中枢神経系異常症状で定義され、診断後 10~20 年経過後に発症する LCH 関連神経変性症は、非常に稀である ^{1,102} 。
肺	40-50%に肺病変を認める。60-70%は呼吸器症状を呈し、10-30%は気胸を呈する ^{103,104} 。肺拡散能 (Dlco) の低下は最も多く (80-90%) 認められる呼吸機能異常所見である。胸部 X 線像の特徴としては、上・中葉優位の網状粒状影であり、HRCT では小粒状 (結節状) 影または嚢胞性病変が認められる。進行期では、嚢胞性病変が優勢である。気管支鏡検査は正常な場合も炎症性変化を示す場合もあり、これにより肺 LCH の診断がつくことはまれである ¹⁰⁵ 。PET/CT も質的診断には至らない。気管支鏡検査で診断がつかず、禁煙により改善が見られず

	、化学療法などの追加治療を考慮する場合、診断を確定するために外科的肺生検が考慮される。成人単一臓器型肺 LCH 患者の多くは喫煙者であり喫煙と関連が指摘されている。
肝臓/脾臓	10-15%に肝臓病変を認め ^{1,97} 、多臓器型 LCH の一部として肝臓病変を認めることが多い。早期病変では肝実質浸潤（肝腫大、腫瘍性結節、軽度の胆汁うっ滞所見）の所見を呈する。晩期硬化性胆管炎病変では重度の胆汁うっ滞を認め、急速に末期肝不全に進行し致死的となる ¹⁰⁶ 。MRCP では肝内胆管の不整を示すことがある。肝生検では LCH 細胞は存在せず、線維化もしくは非特異的炎症所見を示すことがある。5-10%に脾臓病変を認め、肝病変と併発することがある ^{89,98} 。
造血器	骨髄病変の頻度は<5%未満とまれである ⁸⁹ 。末梢血液の血球数異常は、LCH 細胞もしくは他の造血器腫瘍（急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病など）による骨髄浸潤の可能性が考えられる ^{1,18} 。
リンパ節	リンパ節病変のみ認める症例は稀であるが、10-30%の症例で多臓器型 LCH の一部としてリンパ節病変を認める ^{1,16} 。
消化器	消化器病変はまれで ^{1,16,89} 、下痢、腹部不快感、大腸内視鏡検査でのポリープなどの所見として認められる。
心血管	動脈病変の報告があるが、心血管系への浸潤は非常にまれであり ^{1,89} 、心血管病変を認める場合は LCH とエルドハイム・チェスター病（ECD）の合併が疑われる。

9. 治療

9-1 治療概要

成人 LCH 領域では肺単独病変の単一臓器型肺 LCH において「禁煙」による改善が報告されている。その他の病型に対しては小児で実施されているような臨床試験は実施されていない。ここでは、成人領域の後方視的臨床研究にもとづいた治療方針を提案する。

治療は大きく2つに分けて、①低リスクの単一臓器型 LCH と②高リスクの単一臓器型 LCH（重要臓器病変、CNS リスク部位、多発骨病変）・多臓器型 LCH に分かれる。低リスクの単一臓器型 LCH

では、自然軽快する症例もあるため、一般的に無治療経過観察が基本的な方針である。高リスクの単一臓器型 LCH や多臓器型 LCH では、再発率低下と不可逆性障害（難聴、中枢性尿崩症、下垂体機能不全、中枢神経変性症、呼吸不全など）の回避を目的に全身化学療法が行われる（図 14）。

このように病型確定は治療方針に大きく影響する。血液内科以外の診療科は、単一臓器型 LCH を診断するときは、血液内科と連携し全身検索を行い、他の臓器に病変がないことを確認することを提案する（#19）

また、他の組織球系腫瘍を含む造血器悪性腫瘍を合併することもあり、注意が必要である。合併腫瘍を認めた場合には治療が優先される疾患から治療を開始することもある。

【治療アルゴリズム】

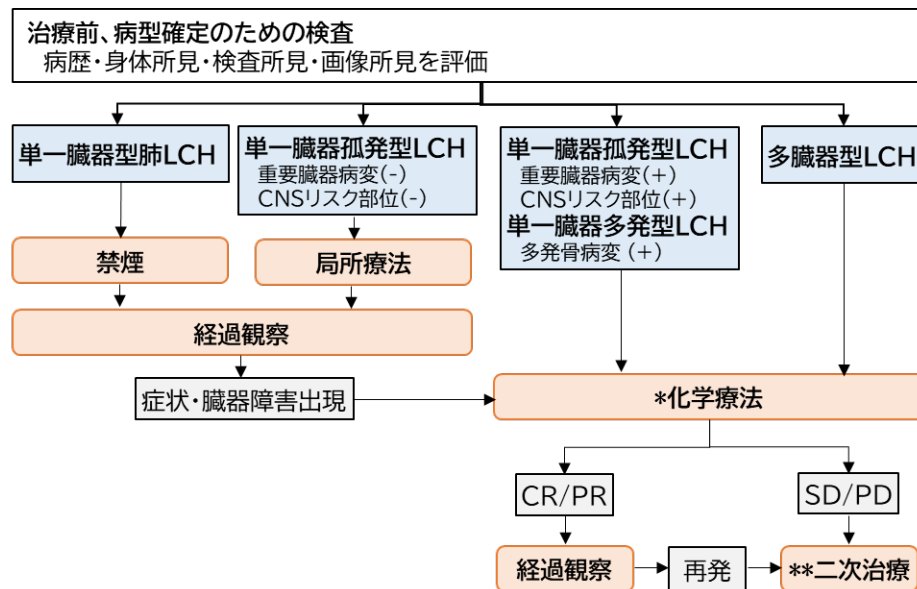


図 14 LCH の治療アルゴリズム

重要臓器病変: 肝臓, 脾臓, 造血器, 中枢神経などの病変

CNS リスク部位: 側頭骨、眼窩、乳突洞、頬骨、上顎骨、副鼻腔、頭蓋底（前・中頭蓋窩）など頭頂骨を除く頭蓋顔面骨

*化学療法: Special C (ビンブラスチン/メソトレキサート/6-メルカプトプリン/プレドニゾロン)、ビンブラスチン/プレドニゾロン

**二次治療: クラドリビン^{*}、シタラビン/プレドニゾロン^{*}、ハイドロキシウレア/メソトレキサート^{*}、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異陽性の場合はダブラフェニブ/トラメチニブ

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progression disease

^{*}適応外薬

9-2低リスクの単一臓器型 LCH の治療

単一臓器型病変の多くは骨、次いで皮膚であり、これらの病変に対する前方視的介入試験は無く、観察研究や後述の専門家からの提案にとどまる。低リスクの単一臓器型 LCH（重要臓器病変：肝臓・脾臓・造血器・中枢神経や、CNS リスク部位：頭蓋顔面骨を除く単一臓器孤発型 LCH）に対しては、第一選択治療として経過観察または外科的切除術、ステロイド外用治療、放射線治療などの局所療法が推奨される。ただし、変形による美容上の問題、整形外科的問題や機能喪失（神経麻痺など）をもたらす恐れがある場合、疼痛などの症状緩和目的などで化学療法が考慮される（#20）。

本邦の成人を対象とした全国疫学調査では、単一臓器孤発性病変に対して化学療法は実施されておらず、再発を認めなかった¹。

9-2-1 手術・放射線治療

単一骨病変の場合、診断のための生検や部分的な搔把により治癒に向かい、それ以上の治療を必要としないことが多い。放射線治療は基本的に骨の成長や臓器障害、二次がんの問題があるため推奨されないが、椎骨病変で神経障害などの重篤な合併症のリスクの回避や疼痛管理などの症状緩和の必要がある場合は緊急措置として外科的後方固定術や放射線照射を行うこともある。5 cm以上の骨病変の完全切除や歯科領域の搔把や下顎骨切除などは、骨再生不能による骨欠損や骨変形などの長期的な問題を生じるリスクがあるため、化学療法を推奨する。

9-2-2 副腎皮質ステロイド薬外用療法

皮膚 LCH に対して副腎皮質ステロイド薬の外用療法が行われる。

9-3高リスクの単一臓器型 LCH と多臓器型 LCH の治療

成人 LCH では小児 LCH のようなリスク分類別の介入試験は行われていない。成人 LCH に対する治療として、後述のような数十例の後方視的治療研究や第 2 相試験がある。10 症例以上の後方視的治療研究ではビンブラスチン（VBL）とプレドニゾロン（PSL）をベースとした治療^{43,107,108}、クラドリ

ビン (2-CdA)¹⁰⁹⁻¹¹¹、シタラビン (Ara-C)^{112,113}などの治療の報告がある。その他、悪性リンパ腫に準じた治療¹¹⁴、ヒドロキシウレア (HU) とメソトレキサート (MTX) の併用治療¹¹⁵、サリドマイド治療¹¹⁶の報告もある。代表的な治療レジメンの奏効率などを表3に示す。

それらの報告を踏まえて、専門家の意見として、以下を推奨する。多発骨型 LCH の場合、全身化学療法が推奨される (#21)。高リスクの単一臓器型 LCH (重要臓器病変：肝臓・脾臓・造血器・中枢神経や、CNS リスク部位：頭蓋顔面骨などの単一臓器孤発型 LCH) や多臓器型 LCH では、ビンブラスチンを含む Special C 療法が推奨される。患者の病態によっては、クラドリビン (適応外薬)、シタラビン (適応外薬) などの全身化学療法が有効な選択肢の一つとして考慮される (#22)。

下垂体後葉および下垂体前葉機能障害をもたらす下垂体-視床下部の単一臓器孤発型 LCH に対しては、ホルモン補充療法が推奨される。化学療法により内分泌機能障害が回復することは稀であるが、①活動性病変の進行を抑制すること、②前葉ホルモン低下を防ぐこと、③晩期合併症である神経変性症の発症を低減することを目的として化学療法を検討することが考慮される (#23)。

一次治療不応の LCH や、臓器障害を有し速やかな治療効果が必要な LCH (脳実質病変を含む LCH など) に対しては、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異が陽性の場合には標的治療 (BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法) が推奨される。*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異が陰性の場合にはクラドリビン (適応外薬)、シタラビン (適応外薬) が有効な選択肢の一つとして提案される。ただし標的治療は治療中止が困難な可能性が高いことを考慮する必要がある (#24)。

9-3-1 海外での治療実施状況

Tazi らによると多臓器型 LCH (80%) を含む成人 LCH35 例に対する初回化学療法 VBL/PSL の全奏効率は 71%、グレード 3-4 の有害事象の割合は 26%、5 年以内の再発率は 40%と比較的良好であった¹⁰⁷。また、Neel らによると前治療歴のある多臓器型 LCH (91%) を含む成人 LCH23 例に対する 2-CdA の全奏効率は 91%、グレード 3-4 の好中球減少症もしくは感染症の割合は 39%、5 年以内の再発率は 30%であった¹¹⁰。Goyal らは多臓器型 LCH (82%) を含む成人 LCH38 例に対する初回化学療法 2-CdA の全奏効率は 79%、グレード 3 以上の有害事象は 11%、5 年全生存率 75%、5 年無イベント生存率 58%であった¹¹¹。Cantu らによると骨病変を有する LCH に対する VBL/PSL、2-CdA、

AraCによる治療に関して、治療抵抗性もしくは1年以内の再発率はそれぞれ84%、59%、21%であり、グレード3-4の有害事象の割合は75%、37%、20%であることからAra-Cの有用性を報告している¹¹²。しかしCantuらの対象症例は多臓器型LCHの割合が不明なため、多臓器型LCHに対してどの化学療法が有効かは未だ不明である。最近、中国から多臓器型LCH(93%)を含む成人LCH83例に対する初回化学療法としてAraC+MTX治療を行った第2相試験の報告があるが、全奏効率87.9%、3年全生存率97.7%、3年無イベント生存率68.0%と非常に良好な成績であったが、グレード3-4の好中球減少症94%(グレード3:51.8%、グレード4:42.2%)、グレード3-4の感染症48%と多数の高度な有害事象を認めている¹¹³。同様に多臓器型LCH(43%)を含む成人LCH7例に対してドキソルビシン、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、MTX、PSL(MACOP-B)治療を行い、全奏効率100%、1例のみ再発、グレード3以上の好中球減少症28.7%と比較的良好な成績であった。しかし、対象症例の年齢中央値はそれぞれAraC+MTX治療で33歳、MACOP-Bで27歳と若年者を対象としており¹¹⁴、幅広い年代に使用できるレジメンではないと考えられる。現に、Goyalらの報告している成人LCH38例に対する2-CdA治療では年齢中央値45歳、経過中の死亡例が10例(26%)[原病死4例、脳卒中1例、肺塞栓1例、腸管出血1例、急性骨髄性白血病2例]と高いことを問題視している。2-CdA治療、AraC+MTX治療、MACOP-B治療の奏効率が約90%と高いものの、無イベント生存率は概ね50~70%であり、再発率はVBL+PSL治療などのVBLをベースとした治療と同等に高く、2CdA治療、AraC+MTX治療、MACOP-B治療はグレード3-4の有害事象が多いことから、AYA世代から高齢のLCH全般に画一的に2CdA治療、Ara-C+MTX治療、MACOP-B治療を実施することは難しい。成人LCH治療においては併存疾患や臓器予備能などを考慮した治療戦略が必要なため、今後は患者のリスクに応じた治療選択が必要と考えられる。いずれの治療も全奏効率は高いものの治療後の再発率が高いことが問題であり、小児LCHと同様に治療後の再発率の高さの改善が課題である。また、LCHは合併腫瘍の頻度が高いことが報告されているが、治療に関連した二次発がんも一因と考えられるため注意が必要である。

BRAF^{V600}変異を有する非メラノーマ疾患に対する*BRAF*阻害剤(ベムラフェニブ)治療を行う第2相VE-BASKET studyが行われ、組織球系腫瘍であるエルドハイム・チェスター病(ECD)とLCHのECD/LCH群18例において主要評価項目である全奏効率43%を認め¹¹⁷、米国食品医薬局(FDA)によりベムラフェニブの*BRAF*^{V600}変異陽性成人ECDへの適応追加が承認された。VE-BASKET study

は ECD22 症例と LCH4 症例の計 26 症例で最終解析が行われた¹¹⁸。LCH4 例の治療効果は、完全寛解 (CR) 1 例、部分寛解 (PR) 3 例であり全奏効率 100%であった。*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を有する LCH に対してベムラフェニブが NCCN ガイドラインでは推奨されている¹¹⁹。Hazim らによると多臓器型 LCH5 例を含む *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を有する成人 LCH6 例に対する BRAF 阻害薬 (ベムラフェニブ) の治療効果を、CR2 例、PR3 例、全奏効率 83%と報告している¹²⁰。成人 LCH16 例を含む LCH107 例のシステマティックレビューでは、CR58%、PR36%、全奏効率 94%、最も多い有害事象は皮疹 47%であり、関節痛、高血圧、QT 延長は数%でグレード 2 以下であり比較的安全に治療が行えている。BRAF 阻害薬を中止した 43 例のうち 34 例 (79%) に再発を認めたが、BRAF 阻害薬投与再開した 30 例全例で治療効果を認めた。治療継続が必要な点に注意が必要である¹²¹。

Zinn らは、再発 LCH15 例 (成人 13 例、小児 2 例) に対する HU の有効性に関する報告を行っている¹¹⁵。再発部位は皮膚と骨が 4 例、皮膚と口腔が 8 例、骨単独が 2 例、皮膚と口腔とリンパ節が 1 例であり、LCH リスク臓器である肝臓、脾臓、造血器に浸潤を認めた症例は含まれていなかった。HU の投与量は、成人では 1 回 500 mg を 1 日 2 回、小児では体重あたり 1 回 10 mg/kg を 1 日 2 回であった。HU 開始後に、PR あるいは SD であった 5 例は MTX5mg または 10mg、週 2 回の内服を併用されていた。治療期間の中央値は 10 ヶ月 (範囲 1-24 ヶ月) であり、最良効果は CR が 8/15 例 (53%)、PR が 4/15 例 (27%) と非常に良好な結果であった。再発は 6 例に認められ、うち 4 例はハイドロキシウレア内服中、2 例は治療終了後に再発をきたしていた。この治療に伴う Grade3 以上の有害事象は、貧血と好中球減少、血小板減少と好中球減少がそれぞれ 1 例に認められ、いずれも HU 投与量の減量で対応可能であった。その他、感染症を含め重篤な有害事象は認められていない。

表3 LCHに対する各種治療の奏効率

		Special C	VBL/PSL	Ara-C	Ara-C/MTX	2-CdA	2-CdA	MACOP-B	HU/MTX	Vem
症例数	n	44	35	24	83	23	38	7	15	107
年齢	歳	44	33	32	33	35	45	27	41.2	2.1
	(範囲)	(18-79)	(28-42)	(18-72)	(18-65)	(25-46)	(23-78)	(18-62)	成人 15 例	成人 16 例
多臓器型 LCH	n	30/44	28/35	-	77/83	21/23	31/38	3/7	5/15	-
	(%)	(68)	(80)		(93)	(91)	(82)	(43)	(33)	
初回治療	n	44/44	35/35	12/24	78/83	0/23	24/38	7/7	0/15	3/107
	(%)	(100)	(100)	(50)	(94)	(0)	(63)	(100)	(0)	(3)
効果										
全奏効率	n	37/44	25/35	-	73/83	20/23	30/38	7/7	12	101/107
	(%)	(84)	(71)		(88)	(91)	(79)	(100)	(80)	(94)
完全寛解	n	27/44	8/35	-	43/83	11/23	10/38	5/7	8	62/107
	(%)	(61)	(23)		(82)	(50)	(26)	(71)	(53)	(58)
部分寛解	n	10/44	17/35	-	30/83	9/23	20/38	2/7	4	39/107
	(%)	(23)	(48)		(36)	(41)	(53)	(29)	(27)	(36)
不変・増悪	n	7/44	8/35	-	5/83	2/23	8/38	0/7	3	6/107
	(%)	(16)	(23)		(6)	(10)	(21)	(0)	(20)	(6)
全生存率	%	94.6	86.2	-	97.7	-	75.0	-	-	-
	(5年)	(5年)	(10年)		(3年)		(5年)			
無増悪生存率	%	52.6	-	-	68.0	-	58.0	-	-	-
	(5年)	(5年)			(3年)		(5年)			
再燃	n	13/37	15/25	5/24	26/73	13/61	12/38	3/7	6/15	-
	(%)	(35)	(60)	(21)	(36)	(21)	(32)	(43)	(40)	
有害事象										
全事象 (グレード 3/4)	n	9/44	9/35	5/24	-	-	4/38	-	2/15	-
	(%)	(20)	(26)	(20)			(11)		(13)	
好中球減少 (グレード 3/4)	n	8/44	6/35	-	78/83	6/19	2/38	2/7	2/15	-
	(%)	(18)	(17)		(94)	(32)	(5)	(39)	(13)	
							リンパ球減少			
感染症 (グレード 3/4)	n	3/44	-	-	40/83	5/23	1/38	-	0	-
	(%)	(7)			(48)	(22)	(3)		(0)	
3ヵ月以内の 早期死亡	n	0	0	-	0	2	-	0	-	-
観察期間 中央期間	月	81.5	83.3	102	23	25	75.6	-	-	-

Special C (6-メルカプトプリン/ビンブラスチン/メソトレキサート/プレドニゾロン) ⁴³

VBL/PSL (ビンブラスチン/プレドニゾロン) ¹⁰⁷

Ara-C (シタラビン) ¹¹²

AraC/MTX (シタラビン/メソトレキサート) ¹¹³

2-CdA(n=23) (クラドリビン) ¹¹⁰

2-CdA(n=38) (クラドリビン) ¹¹¹

MACOP-B (シクロホスファミド/ドキシソルピシン/メソトレキサート/ビンクリスチン/ブレオマイシン/プレドニゾロン)¹¹⁴
HU/MTX(ハイドロキシウレア/メソトレキサート)¹¹⁵
Vem (ベムラフェニブ)¹²¹

9-3-2 日本での治療実施状況

LCH においては Special C の奏効率が高く、再発後も化学療法により再寛解に至る症例も多いため、後述する BRAF 阻害薬 (ダブラフェニブ) と MEK 阻害薬 (トラメチニブ) の併用療法は現時点では中止が困難な可能性があるため、その点を含め、適応を十分検討する必要があると思われる。以上より日本では、外来化学療法が可能かつ全奏効率も高いことなどから、中枢病変があり速やかな治療反応性が必要な症例以外では初回治療は Special C 療法が望ましいのではないかと考えられる。

9-3-2-1 Special C 療法

日本での成人 LCH10 例以上の報告としては VBL をベースとした Special C 療法 (VBL / MTX / PSL / 6-メルカプトプリン:6-MP) がある(表 4)。森本らは、多臓器型 LCH11 例を含む成人 LCH14 例に対して Special C 療法の第二相試験を実施し、全奏効率 71%、グレード 3-4 の全有害事象は 36% であるが、グレード 3-4 の好中球減少症は 14%と低かった¹⁰⁸。

また、多臓器型 LCH30 例を含む成人 LCH44 例の後方視的解析では、観察期間中央値 81.5 カ月 (16 - 287 カ月)、全奏効率 84.1%、5 年全生存率 94.6%、5 年無イベント生存率 52.6%、グレード 3-4 の好中球減少 18.2%、発熱性好中球減少症 6.8%と、海外の 2-CdA や AraC/MTX と奏効率は同等で重篤な有害事象は少なく、外来化学療法が可能なレジメンである。問題点としては、脳実質病変を有する症例で無イベント生存率が有意に低く、初回から 2-CdA や AraC などの中枢移行性の良い薬剤を選択する方が良い可能性が示唆された。グレード 4 の好中球減少症を認めた 5 例中、NUDT15 遺伝子多型検査を実施できた 3 例はいずれも Cys/Cys ホモもしくは Cys ヘテロであり、6-MP 使用にあたり、事前の NUDT15 遺伝子多型検査 (保険適応外) の実施で重篤な血球減少の有害事象が回避できる可能性がある。Special C 治療後の再発難治症例に対して、再度 Special C 治療や 2-CdA などのサルベージ治療を行い、大部分の症例で再度寛解が長期間得られている症例が多いことも分かった¹²²。

表 4 Special C レジメン

薬剤	投与方法	用量(日)	投与日
6-メルカプトプリン	内服	30 mg/m ² *	Day1-28
ビンブラスチン	静注	6 mg/m ² (最大6mgまで)	day1
メソトレキサート	内服	2 mg/m ²	day15
プレドニゾロン	内服	20 mg/kg (最大60mgまで)	Day1-5

Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group (JLSG) Special-C protocol ¹⁰⁸

1サイクル28日間、計9サイクル

*6-メルカプトプリン(6-MP):白血球数2000~3000/ μ Lを維持するように用量調整する。6-MPの代謝酵素(thiopurine S-methyltransferase)のホモ欠損者では著しい骨髄抑制をきたすので、事前にNUDT15遺伝子多型検査(保険適応外)や投与開始後1-2週間の注意深い経過観察を要する。

9-3-2-2 クラドリビン治療

LCH15例、ECD2例、mixed LCH/ECD2例を含む成人組織球系腫瘍20例に対する2-CdA治療(2-CdA 0.14mg/kg/day、2時間点滴、day1-5、1サイクル28日間、計5サイクル)の後方視的解析を行った。治療時の年齢中央値は46歳、1次治療、2次治療、3次治療以降はそれぞれ6例、11例、3例、中枢神経病変を有する症例は12例(60%)であった。観察期間中央値32カ月で、全奏効率80%、全生存率82.7%、無イベント生存率78.5%であった。グレード3-4の好中球減少症が18例(90%)、リンパ球減少が20例(100%)と高く、発熱性好中球減少症は2例(10%)と比較的短期間の好中球減少症のためG-CSFサポートなどにより重篤な感染症を併発することは無かった。サルベージ治療として、治療効果も高く、好中球減少症に対してG-CSFサポートや高度リンパ球減少に対するカリニ肺炎予防、带状疱疹予防、真菌感染予防により比較的安全に実施できる治療である¹²³。前述のSpecial C療法の記載の通り、中枢神経病変や、視力障害、聴力障害など不可逆病変へ至る可能性がある病変のため速やかな治療効果が必要な症例の場合は、1次治療から2-CdA治療(保険適応外)を検討する必要があるかもしれない¹²²。

9-3-2-3 ハイドロキシウレア / メソトレキサート治療

皮膚もしくは骨病変に限られる再発症例に対してHU/MTX治療が日本でも実施されているが、まとまったデータの報告がない。現在、多施設共同単群試験「再発ランゲルハンス細胞組織球症に対するハイドロキシウレア(ハイドレアカプセル®)/メソトレキサート(メソトレキサート®)の安全性と有効性を探索するパイロット研究」が実施されている。

9-3-2-4 BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法

日本では 2023 年 11 月に *BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を有する組織球系腫瘍に対して BRAF 阻害薬（ダブラフェニブ）と MEK 阻害薬（トラメチニブ）の併用療法 [DAB/TRA] が使用可能となったため、進行再発性 LCH に対しての治療効果が期待される。使用の際には、承認された体外診断用医薬品（MEBGEN BRAF 3 キットもしくはヘムサイト診断薬）で *BRAF* 遺伝子変異を確認する必要がある。但し、海外での BRAF 阻害薬単剤治療の成績にはなるが、奏効率は 80% と高いが治療中止により早期に 75% の症例で再発を認めることから治療継続が必要な点が問題となっている¹¹⁶。2024 年 2 月から日本での組織球系腫瘍（組織球症）に対する DAB/TRA の前向き観察研究を実施中である。どのような症例で阻害薬を使用すべきか、阻害薬で治癒するのか、阻害薬は中止可能であるか、などは現時点ではまだ不明であり、今後の解析結果が待たれる。

9-4 単一臓器型肺 LCH の治療

自然寛解もあるが、禁煙がまず全員に推奨される^{7,8,124,125}。なお、ネオシーダー等の使用にも注意が必要である¹²⁶。有症状患者、禁煙で効果無い場合、副腎皮質ホルモンが使用される事もあるが評価は定まっていない。

下気道感染に注意が必要であり、呼吸機能障害患者ではインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン投与が推奨される。禁煙やステロイド治療にもかかわらず進行する単一臓器型肺 LCH では、全身療法化学療法が試みられる事がある。気胸を繰り返す場合、胸腔ドレナージ、胸膜癒着を行う。重症例（重度の呼吸不全、肺高血圧）では肺移植も考慮する⁷⁴。

以下ガイドでの提言を紹介する。

- ・単一臓器型肺 LCH 症例の第一選択療法として、喫煙、ベイピング（電子タバコ）、マリファナ等の吸入の中止が推奨される⁸（#25）。
- ・単一臓器型肺 LCH 症例で、喫煙の状態にかかわらず進行性の場合、または非進行性でも臨床的に重篤な呼吸器症状や機能障害を有する場合、肺線維症や肺高血圧など悪化の病態をあきらかにした

上で、全身化学療法を含む全身治療も提案される（#26）。全身化学療法を考慮する場合は、血液内科との連携が推奨される。

・全身治療に抵抗性または進行した単一臓器型肺 LCH 症例は、肺移植専門施設に肺移植の適応について相談することを提案する（#27）。さらに肺移植認定施設の呼吸器内科医、呼吸器外科医と相談することが望ましい。

9-5 Mixed LCH/ECD の治療

LCH に ECD を合併する Mixed LCH/ECD においては、LCH に対する Special C 療法の効果は乏しく、ECD に対するインターフェロン療法の効果は乏しいとされている。多くが臓器障害を有する多臓器病変であり、2-CdA（適応外薬）や、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異が陽性の場合には DAB/TRA が望ましい。

9-6 治療抵抗性もしくは再発時の治療

Special C 療法後、2-3 年以内の再発が最も多いが、まれに晩期再発もあり注意が必要である。最も多いのが、骨病変の再発であるが、LCH では全経過中に約 3 割の症例で中枢性尿崩症を合併することから、多飲・多尿などの尿崩症症状が出現した場合は LCH と関連する可能性があることをあらかじめ患者に伝えておく必要がある。小児 LCH の長期フォローアップで問題となっているのが、診断後数年後に発症する中枢神経変性症（LCH-ND）である。成人 LCH の疫学調査では LCH-ND の発症は 3% 程度であり、特に治療介入が遅れた場合に認められる傾向にあったが、注意が必要である。

再発時の治療は、Special C 療法から長期間経過した後であれば、再度 Special C 療法が効果を認めることもある¹²²。前述の、2CdA（適応外薬）、HU/MTX（適応外薬）、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異が陽性の場合には DAB/TRA などが選択肢にあがる。

9-7 その他の治療

9-7-1 下垂体ホルモン補充療法

下垂体には前葉と後葉があり、前葉は6種類のホルモン（副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、成長ホルモン、黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン）を、後葉はバソプレシンとオキシトシン）を分泌する。視床下部一下垂体系にLCHの病変を認めた場合、これらのホルモンが欠乏した状態となることがあり、その場合にはホルモンの補充療法が必要になる。治療によりLCHの病変が消失した場合でも、障害を受けた下垂体組織が自然に再生し機能を回復することは稀なため、ホルモンの補充を長期間（多くの場合、生涯にわたって）継続する必要がある。活動性のLCH病変を認める場合は成長ホルモンの補充は控える方が望ましい⁸。詳細に関しては「間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023年版」を参照されたい

。
(
https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/99/S.July/99_1/_pdf/-char/ja)

9-7-2 LCH 関連神経変性症（LCH-ND）の治療

LCH 関連神経変性症は進行性の小脳失調や認知機能障害を呈するが、標準的治療は確立されていない。

支持療法（リハビリテーションや対症療法）を基本とし、 γ グロブリン静注療法やキロサイド（Ara-C）投与による症例報告があるが、効果は限定的である^{127,128}。近年、*BRAF*^{V600E}変異やMAPK経路活性化を標的とする分子標的薬による改善例が報告されており¹²⁹、難治性例に対しては臨床試験または専門施設での慎重な導入が推奨される。

9-8 治療後の経過観察方法

浸潤臓器や治療により治療効果判定や治療後の経過観察の方法は異なる。単一臓器型LCHで局所療法を実施したものに対しては、年1回の病変部位の画像検査を治療後5年間行い、再発が認められなければ治癒とする。その他の病型で、化学療法を要した場合は、治療終了後にPET/CT検査と頭部

造影 MRI 検査を実施する。その後は、年 1 回の CT 検査と頭部 MRI 検査などの画像検査を治療後 5 年間行う。5 年間再発が認められなければ、治癒とする。しかし、CNS リスク病変を有する症例には、中枢性尿崩症やその他の中枢神経病変を合併する可能性があること⁴⁶、LCH の場合は晩期に再発を認めることもあることなど、あらかじめ患者に注意喚起しておくことが望ましい。CRP、血沈、sIL-2R などが病勢指標となる症例もある。

10. 医療費助成制度

医療費助成制度とは医療費の自己負担分が無料または軽減される制度である。高額療養制度、難病医療費助成制度、心身障害者医療費助成制度、小児慢性特定疾病医療費制度などがある。

高額療養費制度は 1 カ月の医療費の上限を超えた額が支給される制度である。

LCH は難病指定されていないが、LCH に合併することのある下垂体性 ADH 分泌異常症（告知番号 72）、下垂体前葉機能低下症（告知番号 78）、肺動脈性肺高血圧症（告知番号 86）は難病指定されており、特定医療費（指定難病）制度の対象となる。

LCH により身体的もしくは精神神経的な障害が生じた場合、身体障害者手帳（呼吸器機能障害、肢体不自由など）、精神障害者保健福祉手帳（高次機能障害など）が認定されれば、心身障害者医療費助成制度の対象となる。

18 歳未満では LCH（告知番号 46）は小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象である。

医療費助成基準などの詳細は下記の関連ホームページの診断基準と重症度分類を参照されたい。

* 高額療養費制度を利用される皆様へ（厚生労働省）：

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/hoken/juuyou/kougakuiryou/index.html

* 難病情報センター：<https://www.nanbyou.or.jp/>

* 障害者手帳（厚生労働省）：

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/techou.html

* 小児慢性特定疾病情報センター：<https://www.shouman.jp/assist/>

11. 今後の課題・将来展望

LCH は病変の広がりにより治療方針が異なるため、診断時の臨床的病型評価が重要である。しかし、LCH は初診時診療科が多岐にわたるため病変の広がりへの評価が不十分なことがある。いまだ他科では LCH が良性疾患であると間違った認識をされていることがある。そのため、血液内科が中心となり臨床的病型評価を行っていく必要がある。

日本における成人 LCH における標準的化学療法はまだ確立していない。今後、リスク因子に基づく治療方法の確立が望まれる。

LCH の初回化学療法の奏効率は高く、現時点では初回治療は化学療法と考えられている。国内では、*BRAF*^{V600E} 遺伝子変異を有する LCH を含む組織球症に対する DAB/TRA の前向き観察研究が進行しており、今後、どのような症例にどれくらいの期間使用すれば良いかなどについて明らかになっていくことが期待される。

LCH の約半数で *BRAF*^{V600E} 以外の遺伝子変異を認め、2022 年から米国ではそのような症例に対して MEK 阻害薬（コビメチニブ）単剤治療が認められている。日本でのドラッグラグ解消に向けて臨床開発を行っていく必要がある。

12. 問題点の解決のために進められている国内の研究

(1) 組織球症の標準治療確立を目的としたレジストリおよびバイオレポジトリの構築研究（日本

医療研究開発機構、革新的がん医療実用化研究事業)

LCH を含む全組織球系腫瘍の症例登録と検体登録を行うもので、2025 年 4 月から開始されている。比較的生命予後が良好ではあるが再発や晩期合併症に悩まされるという疾患特性から、新規症例のみならず既存症例も含む永続的な症例登録システムである。小児から成人まで全年齢層の登録を行う。既存治療の情報収集、新規臨床研究の症例リクルートの基盤、医療関係者や患者への情報提供等を目的としている。(<https://histio.jp/> より申込み可能)

(2) *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発組織球症に対する *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用療法の治療効果予測因子を解析する前方視的観察研究

BRAF^{V600E} 遺伝子変異を有する LCH を含む全組織球症に対する *DAB/TRA* の治療効果を評価する前向き観察研究が 2024 年 2 月から 2027 年 3 月末まで登録期間として開始されている。

文献

1. Sato A, Kobayashi M, Yusa N, et al. Clinical and prognostic features of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Cancer Sci.* 2023;114(9):3687-3697.

2. Arceci RJ. The histiocytoses: the fall of the Tower of Babel. *Eur J Cancer*. 1999;35(5):747-767; discussion 767-749.
3. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
4. Picarsic J BACM, et al. Langerhans cell histiocytosis. WHO classification of Tumours (5th ed) Haematolymphoid Tumours. Lyon Cedex, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.
5. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班 成人型ランゲルハンス細胞組織球症.
6. Hervier B, Haroche J, Arnaud L, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood*. 2014;124(7):1119-1126.
7. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72.
8. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022;139(17):2601-2621.
9. Donadieu J, Piguet C, Bernard F, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):770-776.
10. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):71-75.
11. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2341-2348.
12. Makras P, Stathi D, Yavropoulou M, Tsoli M, Kaltsas G. The annual incidence of Langerhans cell histiocytosis among adults living in Greece. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28422.
13. Goyal G, Shah MV, Hook CC, et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br J Haematol*. 2018;182(4):579-581.
14. Goyal G, Parikh R, Richman J, et al. Spectrum of second primary malignancies and cause-specific mortality in pediatric and adult langerhans cell histiocytosis. *Leuk Res*. 2023;126:107032.
15. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008;111(5):2556-2562.
16. Cao X-X, Duan M-H, Zhao A-L, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol*. 2022;97(2):203-208.
17. 佐藤亜紀. 日本の成人組織球症における中枢神経病変や心血管病変を有する症例の後方視的解析. 日本内科学会雑誌 (Journal of the Japanese Society of Internal Medicine). Vol. 114. 大阪; 2025年2月20日:203.

18. Acosta-Medina AA, Kemps PG, Zondag TCE, et al. BRAF V600E is associated with higher incidence of second cancers in adults with Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2023;142(18):1570-1575.
19. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923.
20. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014;124(19):3007-3015.
21. Durham BH, Lopez Rodrigo E, Picarsic J, et al. Activating mutations in CSF1R and additional receptor tyrosine kinases in histiocytic neoplasms. *Nat Med*. 2019;25(12):1839-1842.
22. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol*. 2010;184(8):4557-4567.
23. Durham BH, Roos-Weil D, Baillou C, et al. Functional evidence for derivation of systemic histiocytic neoplasms from hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood*. 2017;130(2):176-180.
24. Berres M-L, Lim KPH, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669-683.
25. Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, et al. Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients. *Eur J Cancer*. 2022;172:138-145.
26. Yokokawa Y, Taki T, Chinen Y, et al. Unique clonal relationship between T-cell acute lymphoblastic leukemia and subsequent Langerhans cell histiocytosis with TCR rearrangement and NOTCH1 mutation. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015;54(7):409-417.
27. Kato M, Seki M, Yoshida K, et al. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):169-172.
28. Khurana S, Sluzevich JC, He R, et al. Association Between High-grade Myelodysplastic Syndrome and Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis Suggested by Next-Generation Sequencing. *JAMA Dermatol*. 2020;156(7):817-819.
29. Michaloglou C, Vredeveld LCW, Soengas MS, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*. 2005;436(7051):720-724.
30. Bigenwald C, Le Berichel J, Wilk CM, et al. BRAF-induced senescence drives Langerhans cell histiocytosis pathophysiology. *Nat Med*. 2021;27(5):851-861.
31. Hogstad B, Berres M-L, Chakraborty R, et al. RAF/MEK/extracellular signal-related kinase pathway suppresses dendritic cell migration and traps dendritic cells in Langerhans cell histiocytosis lesions. *J Exp Med*. 2018;215(1):319-336.
32. Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, et al. Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Cell Commun Signal*. 2015;13:13.

33. Murakami I, Wada N, Nakashima J, et al. Merkel cell polyomavirus and Langerhans cell neoplasm. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):49.
34. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014;56(4):451-461.
35. Morimoto A, Oh Y, Nakamura S, et al. Inflammatory serum cytokines and chemokines increase associated with the disease extent in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine*. 2017;97:73-79.
36. Oh Y, Morimoto A, Shioda Y, et al. High serum osteopontin levels in pediatric patients with high risk Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine*. 2014;70(2):194-197.
37. Liu H, Osterburg AR, Flury J, et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight*. 2020;5(4).
38. Héritier S, Barkaoui M-A, Miron J, et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol*. 2018;183(4):608-617.
39. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018;124(12):2607-2620.
40. Wilk CM, Cathomas F, Török O, et al. Circulating senescent myeloid cells infiltrate the brain and cause neurodegeneration in histiocytic disorders. *Immunity*. 2023;56(12):2790-2802.e2796.
41. Biavasco R, Lettera E, Giannetti K, et al. Oncogene-induced senescence in hematopoietic progenitors features myeloid restricted hematopoiesis, chronic inflammation and histiocytosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):4559.
42. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006;107(3):613-619.
43. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol*. 2016;104(1):99-109.
44. Baptista AM, Camargo AFF, de Camargo OP, Odone Filho V, Cassone AE. Does adjunctive chemotherapy reduce remission rates compared to cortisone alone in unifocal or multifocal histiocytosis of bone? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(3):663-669.
45. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85(10):2278-2290.
46. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):228-233.

47. 井上義一. 肺病変を中心としたランゲルハンス細胞組織球症全国調査 (共同) (小児血液学会 HLH/LCH 委員会との共同調査). *厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 24 年度報告書*. 2013.
48. 巽浩一郎. 呼吸不全 6 疾患の全国調査; わが国における肺好酸球性肉芽腫症の検討. *厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 9 年度報告書*. 1997.
49. Chellapandian D, Hines MR, Zhang R, et al. A multicenter study of patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis who develop secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer*. 2019;125(6):963-971.
50. Morimoto A, Shioda Y, Kudo K, et al. Intensification of treatment with vinca alkaloid does not improve outcomes in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: results from the JPLSG LCH-12 study. *Int J Hematol*. 2023;118(1):107-118.
51. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006-5014.
52. Ikawa Y, Nishimura R, Araki R, et al. Pathognomonic serum cytokine profiles identify life-threatening langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2017;176(3):495-497.
53. Yeh EA, Greenberg J, Abla O, et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: Current views and new vistas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1).
54. 坂本 謙一 塩曜森哲今晋. Langerhans 細胞組織球症関連中枢神経変性症. *日本小児科学会雑誌*. 2021;125:1524-1535.
55. Sakamoto K, Fujimori K, Miyazaki O, et al. Inclusion of thymic Langerhans cell histiocytosis in the "5 Ts" of the differential diagnosis of anterior mediastinal mass. *Int J Hematol*. 2023;117(3):311-313.
56. Marino M, Ascani S. An overview on the differential diagnostics of tumors of the anterior-superior mediastinum: the pathologist's perspective. *Mediastinum*. 2019;3:6.
57. Zei M, Meyers AB, Boyd KP, Larson-Nath C, Suchi M. Langerhans cell histiocytosis of the digestive tract identified on an upper gastrointestinal examination. *Pediatr Radiol*. 2016;46(9):1341-1344.
58. Aoyama S, Fukuoka K, Kubota H, et al. Early chemotherapeutic intervention to avoid thyroidectomy in pediatric Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement accompanying tracheal stenosis: a report of two cases. *Int J Hematol*. 2024;119(1):99-103.
59. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175-184.
60. Albano D, Bosio G, Giubbini R, Bertagna F. Role of F-FDG PET/CT in patients affected by Langerhans cell histiocytosis. *Jpn J Radiol*. 2017;35(10):574-583.

61. Obert J, Vercellino L, Van Der Gucht A, et al. F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):598-610.
62. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):97-101.
63. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, Grossman AB, Kaltsas GA. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(6):252-257.
64. Makras P, Samara C, Antoniou M, et al. Evolving radiological features of hypothalamo-pituitary lesions in adult patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Neuroradiology*. 2006;48(1):37-44.
65. Montefusco L, Harari S, Elia D, et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Intern Med*. 2018;51:61-67.
66. Sagna Y, Courtillot C, Drabo JY, et al. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):275-285.
67. Prasad SR, Wang H, Rosas H, et al. Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(2):321-331.
68. Matsubara Y, Kobayashi M, Hijikata Y, et al. Gastrointestinal lesion in adult-onset Langerhans cell histiocytosis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(11):1945-1950.
69. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(2):305-310.
70. Wong A, Ortiz-Neira CL, Reslan WA, et al. Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol*. 2006;36(10):1105-1107.
71. Raof S, Bondalapati P, Vydyula R, et al. Cystic Lung Diseases: Algorithmic Approach. *Chest*. 2016;150(4):945-965.
72. Bankier AA, MacMahon H, Colby T, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2024;310(2):e232558.
73. Cottin V, Selman M, Inoue Y, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):e7-e41.
74. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 24 年度報告書 成人型ランゲルハンス細胞組織球症.
75. Arai T, Inoue Y, Yamamoto S, et al. Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography. *Respir Med*. 2005;99(9):1188-1190.

76. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
77. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: a radiologic review of histiocytic disorders. *Radiographics.* 2014;34(7):2008-2024.
78. Lakatos K, Sterlich K, Potschger U, et al. Langerhans Cell Histiocytosis of the Orbit: Spectrum of Clinical and Imaging Findings. *J Pediatr.* 2021;230:174-181 e171.
79. Singh J, Rajakulasingam R, Saifuddin A. Langerhans cell histiocytosis of the shoulder girdle, pelvis and extremities: a review of radiographic and MRI features in 85 cases. *Skeletal Radiol.* 2020;49(12):1925-1937.
80. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, et al. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging.* 2013;4(5):569-579.
81. Prayer D, Grois N, Prosch H, Gadner H, Barkovich AJ. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):880-891.
82. Chaudhary V, Bano S, Aggarwal R, et al. Neuroimaging of Langerhans cell histiocytosis: a radiological review. *Jpn J Radiol.* 2013;31(12):786-796.
83. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2010;156(6):873-881 e871.
84. Demaerel P, Van Gool S. Paediatric neuroradiological aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Neuroradiology.* 2008;50(1):85-92.
85. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax.* 1982;37(2):104-109.
86. Moore AD, Godwin JD, Müller NL, et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology.* 1989;172(1):249-254.
87. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, Mompont D, Lenoir S. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high-resolution CT. *Radiology.* 1989;172(1):255-258.
88. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology.* 1997;204(2):497-502.
89. Goyal G, Acosta-Medina AA, Abeykoon JP, et al. Long-term outcomes among adults with Langerhans cell histiocytosis. *Blood Adv.* 2023;7(21):6568-6578.
90. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood.* 2012;120(13):2700-2703.
91. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature.* 2019;567(7749):521-524.

92. Brown NA, Furtado LV, Betz BL, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(10):1655-1658.
93. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov*. 2016;6(2):154-165.
94. Hyman DM, Diamond EL, Vibat CRT, et al. Prospective blinded study of BRAFV600E mutation detection in cell-free DNA of patients with systemic histiocytic disorders. *Cancer Discov*. 2015;5(1):64-71.
95. Melloul S, Hélias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, et al. Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. *Haematologica*. 2019;104(3):e97-e99.
96. Ballester LY, Cantu MD, Lim KPH, et al. The use of BRAF V600E mutation-specific immunohistochemistry in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):307-315.
97. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2341-2348.
98. Cao XX, Duan MH, Zhao AL, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol*. 2022;97(2):203-208.
99. Annibali S, Cristalli MP, Solidani M, et al. Langerhans cell histiocytosis: oral/periodontal involvement in adult patients. *Oral Dis*. 2009;15(8):596-601.
100. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, Grossman AB, Kaltsas GA. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(6):252-257.
101. Cohen Aubart F, Idbaih A, Emile JF, et al. Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. *Neuro Oncol*. 2021;23(9):1433-1446.
102. Le Guennec L, Decaix C, Donadieu J, et al. The cognitive spectrum in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *J Neurol*. 2014;261(8):1537-1543.
103. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484-490.
104. Miao HL, Zhao AL, Duan MH, Zhou DB, Cao XX, Li J. Clinical presentation and prognostic analysis of adult patients with Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement. *BMC Cancer*. 2020;20(1):911.
105. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax*. 2000;55(5):405-416.
106. Hatemi I, Baysal B, Senturk H, Behzatoglu K, Bozkurt ER, Ozbay G. Adult Langerhans cell histiocytosis and sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. *Hepatol Int*. 2010;4(3):653-658.

107. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):95.
108. Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, et al. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol.* 2013;97(1):103-108.
109. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood.* 1999;93(12):4125-4130.
110. Néel A, Artifoni M, Fontenoy A-M, et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol.* 2020;189(5):869-878.
111. Goyal G, Abeykoon JP, Hu M, et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol.* 2021;96(5):E146-E150.
112. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One.* 2012;7(8):e43257.
113. Cao X-X, Li J, Zhao A-L, et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: A single arm, single center, prospective phase 2 study. *Am J Hematol.* 2020;95(9):E235-E238.
114. Derenzini E, Fina MP, Stefoni V, et al. MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1173-1178.
115. Zinn DJ, Grimes AB, Lin H, Eckstein O, Allen CE, McClain KL. Hydroxyurea: a new old therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2016;128(20):2462-2465.
116. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(1):44-49.
117. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015;373(8):726-736.
118. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):384-388.
119. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(11):1277-1303.
120. Hazim AZ, Ruan GJ, Ravindran A, et al. Efficacy of BRAF-Inhibitor Therapy in BRAF -Mutated Adult Langerhans Cell Histiocytosis. *Oncologist.* 2020;25(12):1001-1004.

121. Mohapatra D, Gupta AK, Haldar P, Meena JP, Tanwar P, Seth R. Efficacy and safety of vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis (LCH): A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(1):86-97.
122. Ichimura H, Sato A, Yusa N, Jimbo K, Yokoyama K, Nannya Y. Long-term efficacy and safety of Special-C regimen as front-line chemotherapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. The 41th annual meeting of Histiocyte. Seattle; 2025.
123. Kuroda J, Sato A, Ichimura H, Jimbo K, Yokoyama K, Nannya Y. Cladribine for Langerhans cell histiocytosis: a single-center experience. The 87th annual meeting of the Japanese society of hematology. Kobe; 2025.
124. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1969-1978.
125. 井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症. 新臨床内科学 第10版: 医学書院; 2020:197-199.
126. 榎本貴俊 高橋. ネオシダーによって再燃した肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *日本呼吸学会誌*. 2020;9(1):43-47.
127. Allen CE, Flores R, Rauch R, et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):416-423.
128. Imashuku S. Commentary: Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy for Patients with Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)-Related Neurodegenerative Diseases of the CNS. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(6):688-690.
129. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018;124(12):2607-2620.

番号	提言	賛成/回答資格あり	推奨度
#1	臨床的・画像的に典型的なLCH像であっても、病変組織の生検が推奨される。	15/15	A：強い合意
#2	病理組織学的検査ではっきりしない場合でも、臨床的/放射線学的特徴（表）があればLCHを考慮する必要がある。	15/15	A：強い合意
#3	LCHの診断時に、肝機能、腎機能、血算（白血球分画を含む）、炎症マーカー（C反応性タンパク：CRP）などの血液検査の実施が推奨される。	13/13	A：強い合意
#4	多尿・多飲などの症状や頭部画像で下垂体・視床下部に病変を認める症例では、下垂体後葉機能低下症（中枢性尿崩症）および下垂体前葉機能低下症を除外するために内分泌機能検査の実施が推奨される。	13/13	A：強い合意
#5	現在のところ、LCHにおいて慣例的な骨髄穿刺・生検検査は推奨されない。しかし、LCHには骨髄系及び二次性造血器腫瘍の合併が多いため、原因不明の血球減少や血球増加がある場合は、骨髄穿刺・生検検査の実施が考慮される。	13/15	A：強い合意
#6	ベースラインの病変範囲の確認のため、遠位四肢を含む全身（頭頂部からつま先まで）のPET/CT検査もしくは骨シンチ検査とCT検査の併用検査の実施が推奨される。必要に応じて、さらに臓器別画像診断（CT検査、MRI検査、エコー検査）の追加が推奨される。	14/14	A：強い合意
#7	下垂体機能障害や神経症状を有する症例では診断時に下垂体撮影条件を含む頭部造影MRI検査の実施が推奨される。	14/14	A：強い合意
#8	LCH以外の原因が否定的で、血清胆汁うっ滞マーカーが上昇もしくは超音波診断で胆管拡張が認められる場合、本邦での頻度は低いLCHに関連する硬化性胆管炎を評価するためにMR胆管腔造影検査（MRCP）の実施が考慮される。	12/12	A：強い合意
#9	LCHに関連する硬化性胆管炎が疑われる症例では、早期に肝生検を行い、病理組織学的評価に加えて遺伝子変異解析の実施が考慮される。	14/14	A：強い合意
#10	LCHの肺病変を認める症例では、胸部の高分解能CT検査（HRCT）の実施が推奨される。	14/14	A：強い合意
#11	単一臓器型肺LCHが疑われる場合、気管支鏡検査による肺生検（経気管支肺生検、経気管支凍結生検）の実施が推奨される。非特異的であるが気管支肺胞洗浄液のCD1a陽性細胞の増加が診断の参考になることもある。	12/12	A：強い合意
#12	気管支鏡検査で診断がつかず、禁煙により改善が見られず、化学療法などの追加治療を考慮する場合、診断を確定するために外科的肺生検が考慮される。	13/13	A：強い合意
#13	<i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異陰性のLCHについては、特に診断に疑問がある場合には、次世代シーケンサーによるMAPK-ERK経路の遺伝子変異評価が診断補助となる可能性があり、検査の実施が考慮される。	11/12	A：強い合意
#14	LCHの肺病変を認める症例では、肺機能検査（フローボリューム、肺容量、肺拡散能等）の実施が推奨される。	13/13	A：強い合意
#15	LCHの肺病変を認める症例では、肺拡散能（DLco）に異常がある場合は、肺高血圧症のスクリーニングのために安静時経胸壁心エコーの実施が推奨される。	13/13	A：強い合意
#16	LCHの肺病変を認める症例では、心臓超音波検査で肺高血圧症を認める場合は、重症度の評価と管理のために、右心カテーテル検査の実施が推奨される。	12/12	A：強い合意
#17	LCHの診断時に、 <i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異検査の実施が推奨される。	14/14	A：強い合意
#18	<i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異の有無の判定のためには、組織免疫化学染色（VE1）は感度または特異度の点で劣るため、PCR検査など他の分子アッセイの実施が推奨される。	14/14	A：強い合意
#19	血液内科以外の診療科は、単一臓器型LCHを診断するときは、血液内科と連携し全身検索を行い、他の臓器に病変がないことを確認することを提案する。	11/12	A：強い合意
#20	低リスクの単一臓器型LCH（重要臓器病変*、CNSリスク部位**などを除く単一臓器孤発型LCH）に対しては、第一選択治療として経過観察または外科的切除術、ステロイド外用治療、放射線治療などの局所療法が推奨される。ただし、変形による美容上の問題、整形外科的問題や機能喪失（神経麻痺など）をもたらす恐れがある場合、疼痛などの症状緩和目的などで化学療法が考慮される。 *肝臓・脾臓・造血器・中枢神経 **頭蓋顔面骨	12/12	A：強い合意
#21	多発骨型LCHの場合、全身化学療法が推奨される。	12/12	A：強い合意
#22	高リスクの単一臓器型LCH（重要臓器病変*、CNSリスク部位**などの単一臓器孤発型LCH）や多臓器型LCHでは、ビンブラスチンを含むSpecial1C療法が推奨される。患者の病態によっては、クラドリピン（適応外薬）、シタラピン（適応外薬）などの全身化学療法が有効な選択肢の一つとして考慮される（後述）。 *肝臓・脾臓・造血器・中枢神経 **頭蓋顔面骨	12/12	A：強い合意
#23	下垂体後葉および下垂体前葉機能障害をもたらす下垂体・視床下部の単一臓器孤発型LCHに対しては、ホルモン補充療法が推奨される。化学療法により内分泌機能障害が回復することは稀であるが、①活動性病変の進行を抑制すること、②前葉ホルモン低下を防ぐこと、③晩期合併症である中枢神経変性症の発症を低減することを目的として化学療法を検討することが考慮される。	12/12	A：強い合意
#24	一次治療不応のLCHや、臓器障害を有し速やかな治療効果が必要なLCH（例：脳実質病変を含むLCH）に対しては、 <i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異が陽性の場合は標的治療（ <i>BRAF</i> 阻害薬とMEK阻害薬の併用療法）が推奨される。 <i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子変異が陰性の場合はクラドリピン（適応外薬）、シタラピン（適応外薬）が有効な選択肢の一つとして提案される。ただし標的治療薬は治療中止が困難な可能性が高いことを考慮すること。	12/12	A：強い合意
#25	単一臓器型肺LCH症例の第一選択療法として、喫煙、パイピング（電子タバコ）等の吸入を中止する事が推奨される。	12/12	A：強い合意
#26	単一臓器型肺LCH症例で、喫煙の状態にかかわらず進行性の場合、または非進行性でも臨床的に重篤な呼吸器症状や機能障害を有する場合、肺線維症や肺高血圧など悪化の病態をあきらかにした上で、全身化学療法を含む全身治療も提案される。	11/11	A：強い合意
#27	全身治療に抵抗性または進行した単一臓器型肺LCH症例は、肺移植専門施設に肺移植の適応について相談することを提案する。	11/11	A：強い合意
	voting合意レベル 『賛成』『不賛成』『回答の資格なし』で投票 1：強い合意 賛成者が95%以上 2：合意 賛成者が75-94% 3：過半数の合意 賛成者が50-74%		