

エルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease: ECD) ってどんな病気？

(Ver.1 2025/1)

1. はじめに

1930年にChesterとErdheimが特徴的な骨病変を有する”黄色肉芽腫症”として2例を報告し、1972年にJaffeが泡沫状組織球の浸潤を伴う長管骨の骨硬化像を特徴とする病態をErdheim-Chester disease (ECD)と名付けました。2012年に*BRAF*^{V600E}変異が認められることが明らかとなり、WHO分類で「組織球性腫瘍および樹状細胞性腫瘍」に分類されています。

ECDは40歳台後半から60歳の男性に多く、子どもが罹ることは稀です。日本で新たに診断される患者さんの数は年間10例程度と考えられます。

2. 原因は何ですか？

LCHと同様に、造血前駆細胞（白血球や赤血球、血小板の元になる細胞）に遺伝子変異が入り異常な組織球ができてしまうことが原因と考えられ、80%以上の患者さんに遺伝子変異が見つかります。変異が入る遺伝子は、LCHと同様にMAPK経路（「組織球症ってなに」を参照）の遺伝子が多く、*BRAF*^{V600E}変異が約半数、*MEK1* [*MAP2K1*と同義]変異が15%、*RAS*変異が13%の患者さんにみられます。また、PI3K経路（*PI3Ks*遺伝子）にも10%ほど変異がみられます（図1）。

3. 症状と検査（表1）

ECDは様々な臓器に病変が出ます。一番多いのは骨病変(80-95%)で、次いで、後腹膜病変(60-70%)、心血管病変(50-60%)、下垂体病変(50-60%)、中枢神経病変(40-50%)、肺病変(30-50%)、皮膚病変(25%)、血液腫瘍病変(10%)など、あらゆる臓器に病変が出る可能性があります。病変の広がりを見るためには、FDG-PET/CTが有用です。心血管病変や中枢神経病変をみるためにはMRI検査が有用です。血液検査では、炎症反応（CRP上昇）がほとんどの患者さんにみられます。

①骨病変：両側の太ももや脛の骨の持続的な痛みを生じます。骨が溶けるのではなくて硬くなっているのが特徴です。

②後腹膜病変：腎臓周りを取り囲むような“hairy kidney”（毛深い腎臓）と呼ばれる病変が特徴的です。腎臓の周りや腎臓と膀胱をつなぐ尿管の周りに炎症や線維化（後腹膜線維症）が起こります。これによって、尿管が圧迫されて尿が通らなくなり両側の水腎症をきたして腎臓が傷みます。

③心血管病変：病変の部位と大きさによって様々な症状が出ます。心膜と大きな血管の周囲に病変が出ることが多く、大動脈の周りを取り囲むような、“coated aorta”(被覆大動脈)と呼ばれる病変が最も特徴的です。心膜炎や心嚢液貯留、右心房偽腫瘍を生じることもあります。心エコー検査やCT検査で異常が見つかります。これらによって、心筋梗塞や心不

全、心タンポナーデ（心臓の外側に液体が溜まる）、血栓塞栓症などのさまざまな障害が出ます。

④下垂体病変：尿を濃くする抗利尿ホルモン（**anti-diuretic Horman: ADH**）が出なくなり薄い尿がジャバジャバ出てしまう中枢性尿崩症、成長ホルモンや性腺刺激ホルモン・甲状腺刺激ホルモンの低下、プロラクチンの過剰分泌などがみられます。下垂体 MRI で下垂体や下垂体茎の腫れがみられます。

⑤中枢神経病変：腫瘍性病変と変性病変（変性病変については、『LCH で今一番ホットな話題「中枢神経変性症」』を参照）、血管性病変があります。運動まひやふらつき、頭痛、けいれん、視力障害、認知症、精神症状などが出ます。目の奥に塊ができて目が飛び出ることがあります。中枢神経病変のある患者さんは死亡率が高くなります。

⑥肺病変：肺そのものの病変と肺を包む胸膜の病変があります。咳や呼吸困難が生じます。胸部の単純 X 写真では異常がつかまらないことも多く、高解像度 CT スキャンが有用です。

⑦皮膚病変：上まぶたに黄色斑として現れるのが典型的です。その他に、赤褐色の結節性丘疹が体や手足に現れることがあります。

⑧ECD 以外の血液悪性腫瘍：骨髄異形成症候群や慢性骨髄単球性白血病などを合併することがあります。これらは、ECD 細胞と同じ起源の細胞から発生します。

4. 診断

症状や検査や画像の所見、さらに病変の一部を採って顕微鏡でみる病理検査によってなされます。黄色肉芽腫と同様に、**CD68・CD163** 陽性、**CD1a**-陰性の泡沫状組織球がたくさんいて、炎症細胞や線維化がみられます。核がリング状に並んだ多核巨細胞（**Touton** 巨細胞）が散見されれば診断は確定します。

ECD 患者さんの **20%**は **LCH** の病変を合併しているので、注意が必要です。

5. 治療

診断されてから **3** 年後までに亡くなる患者さんの割合は、**2000** 年までは **60%**もありましたが、この疾患が知られてきたことと治療の進歩によって、最近では **20%**ほどとなっています。

病変の広がりや臓器（特に心臓と中枢神経系）の傷み具合、遺伝子変異がどうなっているか、ほかに病気があるか、治療薬が使えるかなど、さまざまな要因によって基づいて、治療が選択されます。

心臓や脳・腎臓など重大な臓器に病変がなく無症状の患者さんは無治療で経過を見ることがありますが、多くの患者さんは全身治療が必要です。まず、クラドリピンによる抗がん剤療法やインターフェロン- α （**IFN- α** ）によるサイトカイン療法が行われます（いずれも保険適応外）。このような治療が効かない患者さんには、変異している遺伝子の働きを抑え

る分子標的療法が期待されます。日本で 2023 年に保険承認された「標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の組織球症に *BRAF* 阻害薬であるダブラフェニブ (*dabrafenib*) と *MEK* 阻害薬であるトラメチニブ (*trametinib*) の併用療法」は、*BRAF*^{V600E} 変異のある患者さんの 70-80%に効果が出ると期待されます。しかし、むくみや高血圧、心不全、発熱、疲労などの副作用が出る可能性があります。また、この治療が効いて症状がよくなっても、治療を中止すると約 75%の患者さんはすぐに再発します。今後、分子標的療法の、適切な治療期間はどのくらいか、どのような場合に治療中止できるのか、抗がん剤療法との組み合わせで再発が防げるのかなどを明らかにする必要があります。*BRAF*^{V600E} 変異がない患者さんの治療薬として、遺伝子変異に応じて、*MEK* 阻害薬、*ALK* 阻害薬、*NTRK* 阻害薬、*mTOR* 阻害薬などが候補に挙げられますが、いずれも保険適応外です。

6. もっと知りたい方への参考文献

1. 佐藤亜紀, 坂本謙一, 森本 哲. 【血液症候群(第 3 版)-その他の血液疾患を含めて-】リンパ系の腫瘍 組織球性疾患 腫瘍性組織球症 その他の組織球症(若年性黄色肉芽腫症, エルドハイム・チェスター病, *Rosai-Dorfman-Destombes* 病などの *non-LCH*). 日本臨床. 2024; 別冊血液症候群 IV: 480-485.
2. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020; 135: 1311-1318.
3. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, Charlotte F, Haroche J, Vaglio A. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia*. 2020; 34: 2840-2857.
4. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020; 135: 1929-1945.

AMED 革新的がん医療実用化研究事業「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」佐藤班

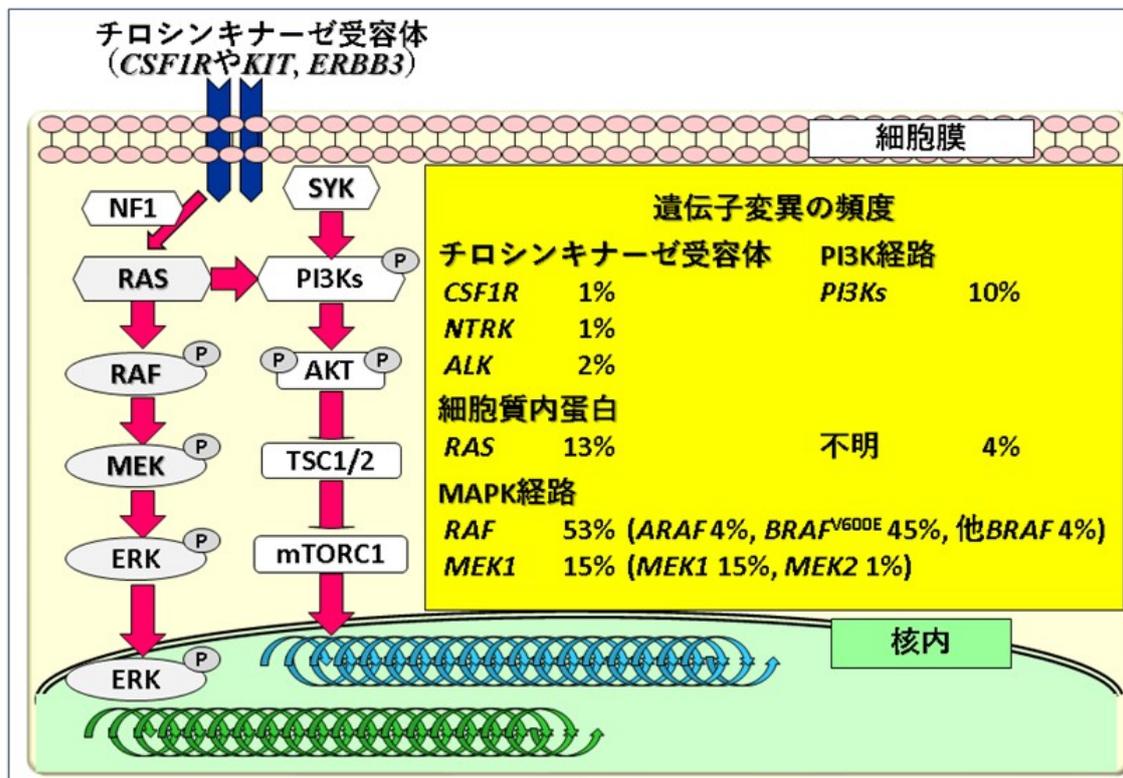


図1. ECD細胞における遺伝子変異の頻度

表 1. ECD の病変の頻度と特徴

| 病変 | 頻度 | 特徴 |
|--------|--------|---|
| 骨病変 | 80-95% | 太ももやすねの骨の痛み。溶骨ではなくて骨硬化 |
| 後腹膜病変 | 60-70% | “hairy kidney” (毛深い腎臓)、尿管閉塞、両側水腎症 |
| 心血管病変 | 50-60% | ”coated aorta”(被覆大動脈)、心膜炎、心タンポナーデ、心筋梗塞、心不全 |
| 下垂体病変 | 50-60% | 中枢性尿崩症、成長ホルモン/性腺刺激ホルモン/甲状腺刺激ホルモン分泌不全 |
| 中枢神経病変 | 40-50% | 腫瘍性病変・変性病変・血管病変。運動麻痺、ふらつき、頭痛、けいれん、視力障害、認知症、精神症状など |
| 肺病変 | 30-50% | 咳、呼吸困難 |
| 皮膚病変 | 25% | 上まぶたの黄色斑。赤褐色の結節性丘疹 |
| 他の血液腫瘍 | 10% | 骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病などの合併 |