

## 黄色肉芽腫：Xanthogranuloma (XG)ってどんな病気？

(Ver.1. 2025/1)

### 1. はじめに

黄色肉芽腫 (xanthogranuloma: XG) は、まれな「炎症性骨髄腫瘍」(「組織球症ってなに」を参照) です。WHO 分類では「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。乳児期に発症することが多く、半数の患者さんは 1 歳未満なので、若年性黄色肉芽腫 (Juvenile xanthogranuloma: JXG) と呼ばれることがしばしばあります。しかし、成人にも発生することがあるので、ここでは「若年性」を付けずに「黄色肉芽腫」として解説します。また、別項目で述べる中高年に多いエルドハイム-チェスター病 (Erdheim-Chester disease: ECD) と XG は、病変を顕微鏡で視ても区別がつかないので、「XG ファミリー」としてまとめる考えもありますが、ECD の症状や病変部位はかなり特徴的で XG とは異なるので、ここでは別に扱います。一方、ALK という遺伝子に変異がある「ALK 陽性組織球症」は、顕微鏡で視て XG と区別がつかないにもかかわらず、XG と独立して分類されることがありますが、症状や病変部位は XG とかなり似ていますので、ここでは XG に含めます。XG の患者さんの数はよくわかっていませんが、日本で 1 年間に新たに診断される患者さんの数は年間に 20 例ほどと考えられます。

### 2. 原因はなんですか？

LCH と同様に、骨髄の造血前駆細胞 (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です。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 (MAP2K1 [MEK1 と同義]や BRAF) もありますが、もっと上流のチロシンキナーゼ受容体 (CSF1R や NTRK) や受容体のすぐ下流の細胞質内蛋白 (SYK や RAS) の遺伝子が多いです (図 1)。

神経線維腫症 1 型の患者さんは、生まれながら RAS を不活化型にする NF1 遺伝子に変異があるため、RAS が常に活性化 (スイッチオン) しています。よって、下流の経路が活性化し、XG を発症しやすいと言われていました。また、若年性骨髄単球性白血病は、NF1 や RAS 遺伝子などに変異が入ることによって発症しますが、同時に XG を発症することもあります。また、チロシンキナーゼ受容体である ALK 遺伝子が他の蛋白の遺伝子と融合して組織球症が生じることがあり、ALK 陽性組織球症として認識されていますが、症状も病変の組織所見も XG とは区別が付きません。

### 3. 病型とその特徴

#### 1) 皮膚限局型 (皮膚) XG

XG 患者さんの 70 - 80%はこのタイプです。赤みがあった、あるいは、黄色または茶色があった、わずかに盛り上がった数ミリ大の結節が皮膚に生じます。頭部や首、胸や腹、背中などの最も多く発生します。ほとんどの場合、1~5 年以内に平坦化して自然に消えます。皮

膚の萎縮や色素沈着が残ることがあります。

## 2) 眼 XG

非常にまれな病変ですが、治療が遅れると失明する可能性があります。ほとんどの患者さんは、片側の眼にだけ病変が生じます。虹彩や結膜に病変が生じることが多く、眼球結膜（白目）の充血や前房（角膜とレンズの間）への出血が最も多い所見です。

## 3) 中枢神経 XG

中枢神経（脳）にだけ病変がある場合と、全身性病変の一部として発生する場合とがあり、XG の患者さんの約 1%と稀な病変です。病変の部位によって、けいれん発作、視力障害、運動麻痺、頭蓋内圧の上昇に伴う頭痛や吐き気・意識障害、学習障害、尿崩症や成長ホルモン欠乏症などの内分泌異常など、さまざまな症状が現れます。神経学的な後遺症を伴うことがしばしばあります。

## 4) 全身性 XG

全身性 XG は、XG 患者さんの約 4%を占めます。生後 1 か月くらいで発症することが多いです。肝臓、肺、軟部組織、中枢神経、脾臓など、さまざまな臓器に病変がみられますが、皮膚病変を伴うことは稀です。症状は病変部位によってさまざまです。原因不明の血球減少、肝臓障害、呼吸障害をきたした乳児では、全身性 XG も疑う必要があります。死亡率は 5～10%に昇ります。特に 1 か月未満で発症した場合には、臓器不全が進行し死亡率が高くなります。

## 4. 診断と検査

病変の一部と採って顕微鏡で視て診断します。CD1a および CD207 という LCH に特徴的な細胞の標識がない組織球がたくさん集まっています。初期には比較的小型の組織球が多くみられますが、典型的には Touton 型といわれる核がリング状に並んだ多核の巨細胞がみられ、時間が経つと紡錘形の細胞が目立つようになります。この顕微鏡所見は ECD と同じで区別が付きません。XG と診断がついたら血液検査や眼科検査が必要です。貧血や血小板減少などがある場合には骨髓検査が必要です。また、脳 MRI 検査や腹部超音波/CT 検査などで病変が隠れていないか検査します。成人の場合、ECD では両側の大腿骨と脛の骨に骨硬化性病変が見られることが多いので、区別するのに役立ちます。成人では、血液悪性腫瘍を同時に発症する可能性があるため、注意が必要です。

## 5. 治療

皮膚に局限した患者さんのほとんどは治療の必要がありません。

眼の病変は、多くの場合ステロイド点眼薬で治療しますが、病変の切除やステロイド剤の内服を行うこともあります。

中枢神経の病変は、1 か所だけで手術で取り除ける場合には、手術します。病変が複数あったり、手術で取り除けない部位であったりした場合には、LCH の治療に準じてステロイド

剤とビンカアルカロイド（ビンブラスチンやビンブラスチン）を用いた抗がん剤治療を行います。

全身性に病変がある場合にも LCH に準じた抗がん剤治療を行います。

難治性の場合には、クラドリビンやクロファラビンを用いることがあります。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。*BRAF*<sup>V600E</sup> 変異がある患者さん（XG 患者さんの 10%未満と少数）は、日本では 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」を使うことができます。*BRAF*<sup>V600E</sup> 変異以外の遺伝子変異が *MAPK* 経路にある場合には *MEK* 阻害剤、*ALK* 遺伝子に変異がある場合には *ALK* 阻害剤が役立つ可能性があります（いずれも保険適応外）。

## 6. もっと知りたい方への参考文献

1. 坂本謙一. 若年性黄色肉芽腫症の診断・治療. 8 章 組織球症. 小児白血病・リンパ腫－*Strategy & Practice*. 中山書店. 2021, pp260-264.
2. 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). 2024; 日本臨床 別冊血液症候群 IV: 480-485.
3. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol*. 2003;27: 579-593.
4. Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 21-28.
5. Stover DG, Alapati S, Regueira O, Turner C, Whitlock JA.. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 130-133.
6. Maeda M, Morimoto A, Shioda Y, Asano T, Koga Y, Nakazawa Y, Kanegane H, Kudo K, Ohga S, Ishii E; Histiocytosis Study Group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Long-term outcomes of children with extracutaneous juvenile xanthogranulomas in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67: e28381.
7. McClain KL, Bigenwald C, Collin M, Haroche J, Marsh RA, Merad M, Picarsic J, Ribeiro KB, Allen CE. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7, 73.
8. Kemp PG, Picarsic J, Durham BH, Hélias-Rodzewicz Z, Hiemcke-Jiwa L, van den Bos C, et al. *ALK*-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to *ALK* inhibition. *Blood*. 2022; 139: 256-280.

9. Kamps PG, Baelde HJ, Vorderman RHP, Stelloo E, Swennenhuis JF, Szuhai K, et al. Recurrent CLTC::SYK fusions and CSF1R mutations in juvenile xanthogranuloma of soft tissue. *Blood*. 2024; 144: 2439-2455.

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

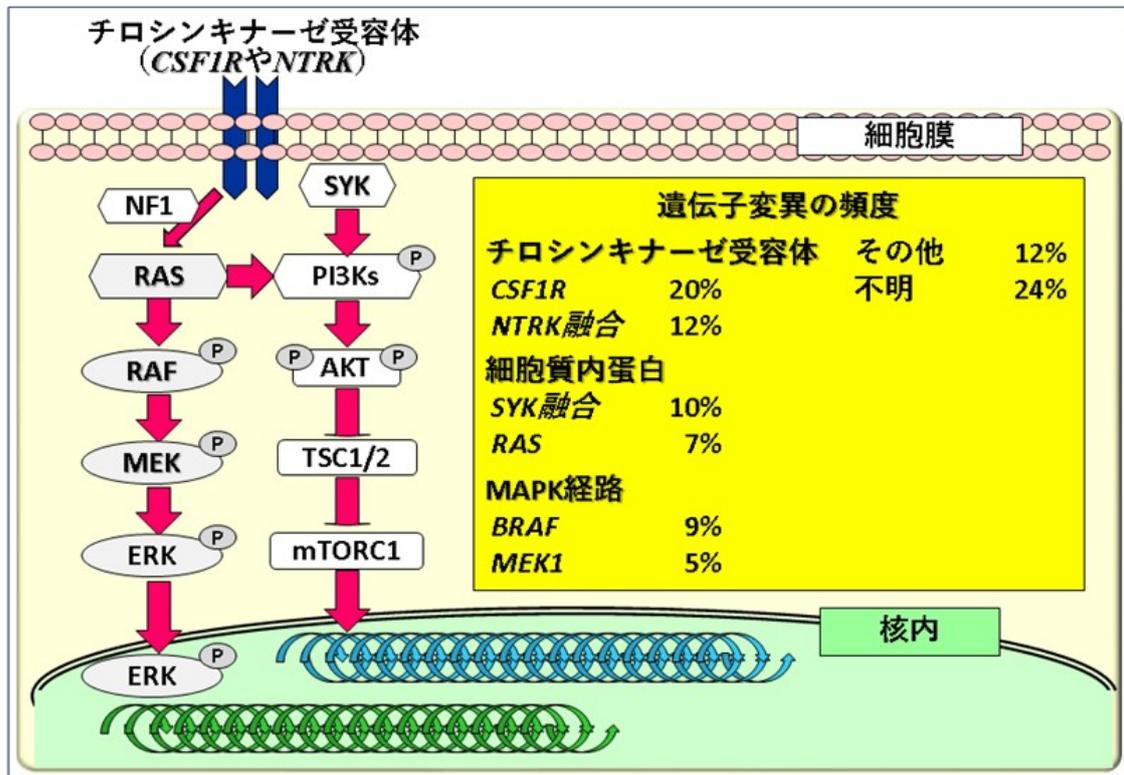


図1. XG細胞における遺伝子変異の頻度

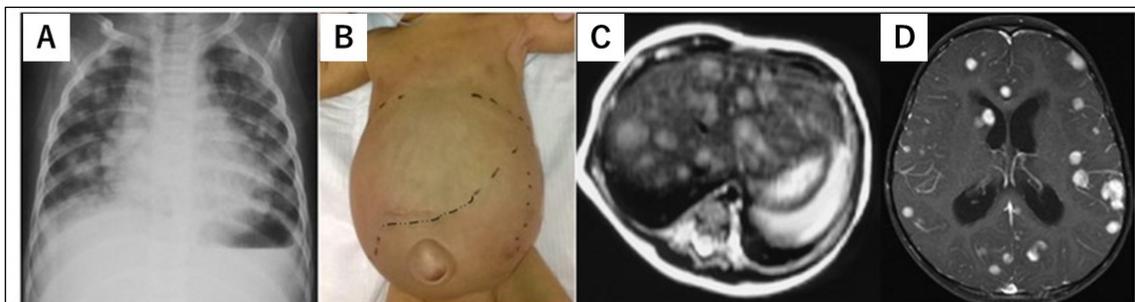


図2. XGの臓器病変

A. 肺間質病変、B. 肝脾腫、C. 肝結節病変、D. 頭蓋内結節病変