

博士論文

Erdheim-Chester 病に関する疫学調査
(多施設共同後方視的調査研究)

氏名： 小倉 瑞生

Erdheim-Chester 病に関する疫学調査 (多施設共同後方視的調査研究)

所属： 東京大学大学院 医学系研究科 内科学専攻

血液・腫瘍病態学

指導教員： 黒川 峰夫 教授

氏名： 小倉 瑞生

目次

1. 要旨	1
2. 序文	2
3. 方法	10
3-1. 疫学研究について	10
3-1-1. 疫学研究の方法	10
3-1-2. 症例登録システム	12
3-1-3. 研究費用について	13
3-1-4. 研究の対象	13
3-1-5. 研究対象となる資料(試料)等	14
3-1-6. 研究における倫理的配慮	15
3-1-7. 収集された情報の解析	17
3-2. 遺伝子研究について	19
3-2-1. 倫理申請について	19
3-2-2. 患者検体からのゲノム抽出	19
3-2-3. PCR	19
3-2-4. 塩基配列の決定	20
3-2-5. アリル特異的 PCR の検出感度の検討	20
3-2-6. 患者検体を使用してのアリル特異的 PCR	22
4. 結果	23
4-1. 一次調査及び予備調査	23
4-2. 二次調査	28
4-2-1. 二次調査症例の臨床情報	28
4-2-2. 既報の症例も加えた全症例の臨床情報	34
4-2-3. 検体提供の可否	39
4-2-4. 血液検査所見	50
4-2-5. 生存解析	54
4-2-6. 生存・死亡に関する単変量、多変量解析	61
4-2-7. 主病変と死因の関係についての解析	67
4-2-8. 診断までの期間に関する解析	68
4-3. 遺伝子変異検索について	69

4-3-1. 当院に保存された ECD 症例の検体	69
4-3-2. シークエンスによる塩基配列の検出	70
4-3-3. アリル特異的 PCR による遺伝子変異の検出	71
4-3-4. 患者検体を利用した遺伝子変異の検索	72
5. 考察	74
5-1. 今回の疫学調査について	74
5-2. ECD の疫学	75
5-3. ECD の症状及び所見	76
5-4. ECD の治療方針	80
5-5. ECD の予後因子	83
5-6. ECD の病態と遺伝子変異	85
5-7. 本研究の限界と今後の課題、展望	87
6. 謝辞	88
7. 研究協力施設	90
8. 参考文献	92
9. 添付資料	99
添付資料 1. 一次調査票	100
添付資料 2. 予備調査票	102
添付資料 3. 二次調査票	103

1. 要旨

エルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease ; ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型のまれな疾患である。本研究では国内で初めて診療科横断的に ECD 症例を集積し、疫学的なデータをまとめ、本邦における ECD 診療の実態を把握した。

その結果、国内で 71 例の ECD 症例を確認し、本邦における ECD 診療の概要を把握することができた。さらに ECD 患者の生命予後に影響を与える因子として「初発年齢が 50 歳以上であること」「循環器病変を有すること」の 2 つの因子を見出した。

また、本研究では検体が保管されており、今後の解析が可能である ECD 症例を 11 例確認し、そのうち東京大学医学部附属病院に検体が保存され、かつ同意が得られた 4 例の *BRAF* 変異、*NRAS* 変異を解析した。

得られたデータは発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立や治療指針の作成を行うために有用であると考えられた。

2. 序文

エルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease ; 以下 ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型である。1930 年に過増殖性黄色肉芽腫性浸潤(lipoidgranulomatosis)として2例が報告されたのを初めとして[1]1972年に広範な全身の病変と典型的な画像所見を有する疾患として ECD の名が提唱されて現在に至っている。比較的稀な疾患であり 2004 年の時点で報告数は世界で 100 例にも満たなかったが、ここ 10 年ほどで認知度が上昇したことにより報告数が徐々に増加し、累積で 500 例程度の報告がなされている[2]。2013 年 10 月には「the first international medical symposium for ECD」が米国サンディエゴにて開催され、世界的に研究が進められている。診断基準についてはフランスの haroche らが提唱していたものが世界的に認識され[3][4][5]、他の組織球症と鑑別困難であったものも ECD と診断されるようになってきており、今後の報告数の増加が予測される。診断基準を表 1 に記す。

組織球(histocyte)とは結合組織や臓器の組織内に認められる血管外細胞であり、遊走性および貪食性をもつ単球系の白血球の一種である。組織球症(histiocytosis)とはこの組織球の増殖と臓器への局所的もしくはびまん性の浸潤を特徴とする複数の希少疾患の総称である。分類は複雑であり、これまでにい

表 1. Erdheim-Chester 病の診断基準

<p>放射線学的診断基準</p> <ul style="list-style-type: none">・ 99mTc シンチグラフィ・ Xp 両側対称性の長管骨骨幹端の骨硬化像 対称性の長管骨遠位端の異常集積
<p>組織学的診断基準</p> <ul style="list-style-type: none">・ 顕微鏡的特徴 泡状や好酸球性細胞質を有する非ランゲルハンス細胞の組織への浸潤が認められる。他に、黄色肉芽腫、多型の肉芽及び線維化、増殖型線維芽細胞、リンパ球集合体、ツートン型巨細胞など。・ 組織学的構造 バーベック顆粒の欠損・ 免疫染色 CD68(+), CD1a(-), S100(negative or low)

※診断の必須条件を太字で記した。 Anticancer Res. 2014 Jul;34(7):3257-61.

くつかの分類方法が提唱されているが、代表的なものは WHO, Histiocyte Society から提唱されたものである。ここから 87 年に提唱された分類では、組織球症をランゲルハンス細胞由来のもの、非ランゲルハンス細胞由来のもの、悪性のもの、の 3 種類に分類しており[6]、また 97 年に改定された分類では組織球症を樹状細胞由来のもの、マクロファージ由来のもの、悪性のもの、の 3 種類に分類している[7]。これらの分類に照らすと、ECD は非ランゲルハンス細胞性、樹状細胞由来の組織球症に分類される。非ランゲルハンス細胞性組織球症は症状に合わせてさらに細かく分類される。すなわち、皮膚症状を主体とするもの、皮膚症状に加えて 1 臓器に症状を呈するもの、全身症状を主体とするものの 3 種類であり[8]、ECD はこのうち全身症状を主体とするものに分類される。組織球症、および非ランゲルハンス細胞性組織球症の分類を表 2、表 3 に示す。

ECD の原因に関してはいまだ解明されておらず、以前は腫瘍性の疾患であるとする報告と[9][10][11]、反応性の疾患であるとする報告と両方がなされ[12][13][14]、意見が分かれていた。近年になり *BRAF* 遺伝子変異が ECD 患者の半数以上に見られることが報告され[15][16]、最近の報告ではその割合は 38~68% とされている[2]。それ以外にも *NRAS*[17][18]、*PIK3CA* に加え[19]、さらに 2014 年 12 月に開かれた第 56 回米国血液学会議(ASH 2014)では *MAP2K1*・*MAPK9* などの MAPK pathway に遺伝子変異が同定されている。

表 2. 組織球症の分類

Classification of histiocytic disorders.	
Disorders of varied biological behavior	
dendritic cell histiocytosis	Langerhans cell histiocytosis Secondary dendritic cell processes Juvenile xanthogranuloma and related disorders Erdheim–Chester disease Solitary histiocytomas of various dendritic cell phenotypes
Macrophage-related	Hemophagocytic syndromes Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (Familial and sporadic; commonly elicited by viral infections) Secondary hemophagocytic syndromes Infection-associated Malignancy-associated Other Rosai-Dorfman disease (Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy) Solitary histiocytoma with macrophage phenotype
Malignant Disorders	
Monocyte-related	Leukemias (FAB and revised FAB classifications) Monocytic leukemia M5A and B Acute myelomonocytic leukemia M4 Chronic myelomonocytic leukemia Extramedullary monocytic tumor or sarcoma (monocytic counterpart of granulocytic sarcoma)
Dendritic cell-related histiocytic sarcoma (localized or disseminated)	Specify phenotype; follicular dendritic cell interdigitating dendritic cell etc.
Macrophage-related histiocytic sarcoma (localized or disseminated)	

Med Pediatr Oncol. 1997 Sep;29(3):157-66.

表 3. 非ランゲルハンス細胞性組織球症の分類

Cutaneous non-LCH	<p>The Juvenile xanthogranuloma family</p> <ul style="list-style-type: none"> Benign cephalic histiocytosis Juvenile xanthogranuloma Generalized eruptive histiocytoma Adult xanthogranuloma Progressive nodular histiocytosis <p>Non-JXG cutaneous histiocytoses</p> <ul style="list-style-type: none"> Solitary reticulohistiocytoma Non-LCH dendritic cell histiocytosis Indeterminate histiocytosis
Cutaneous with a major systemic component	<p>JXG family</p> <ul style="list-style-type: none"> Xanthoma disseminatum <p>Non-JXG family</p> <ul style="list-style-type: none"> Mulicentric reticulohistiocytosis
Systemic non-LCH	<p>JXG family</p> <ul style="list-style-type: none"> Erdheim–Chester disease <p>Non-JXG family</p> <ul style="list-style-type: none"> Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (R-DD)

Pediatr Blood Cancer. 2005 Sep;45(3):256-64.

ECD が腫瘍性疾患であることを示唆するこれらの報告と並行して、ECD における組織球が、炎症性サイトカインやケモカインを放出し局所の活性化と組織球の動員を引き起こすことも観察されてきた[13]。これらの報告を受け、近年では ECD はその発症機序と臨床症状発現において炎症反応と MAPK pathway の活性化が重要な役割を果たす、腫瘍性の疾患と考える傾向が強くなっている。

ECD の浸潤臓器や症状は極めて多岐に渡る。中でも診断基準にある骨病変はほぼ必発と言われており、また関節痛、骨痛などの骨症状は症例のおよそ半数程度に見られると報告されている[20]。それ以外の代表的な症状としては尿崩症、眼球突出、黄色板腫、中枢神経症状などが挙げられ、これらは患者の 2 割から半数に出現すると言われる[2]。その他にも、腎周囲の線維化症状や、腎性高血圧、水腎症、腎不全、肺線維症、下垂体機能低下症などを引き起こす。患者は症状に合わせて血液内科、整形外科、神経内科、眼科、内分泌内科など様々な診療科を受診し、個々の診療科が独自に治療に当たることが多いことや、その稀少さや診断の困難さもあって発症から診断までに数ヶ月から数年を要することもまれではなかった。近年、疾患の認知度が上昇したことにより、この診断の遅れは徐々に改善されつつある。治療に関しても長い間エビデンスのある薬剤が存在せず、類似疾患であるランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell histiocytosis ; 以下 LCH)に準じて副腎皮質ステロイドやシタラビン(Cytarabine ;

Ara-C)、ビンクリスチン(Vincristine ; VCR)などによる治療が行われていたが、多くの場合で効果は限定的であった。しかし、ここ 10 年ほどでインターフェロンアルファ(Interferon α ; 以下 IFN α)の有効性を示す報告がなされるようになり [21][22][23][24][25][26][27]、これを受けて昨年 Diamond らが blood に報告した consensus guideline では IFN α 及びペグインターフェロンアルファ(Peginterferon α ; 以下 PEG-IFN α)が第一選択薬として提唱されている[2]。それ以外にも第一選択薬としてアナキンラ (Anakinra)、第二選択薬としてクラドリビン (Cladribine ; 2-CdA)、インフリキシマブ(infliximab)、イマチニブ(Imatinib mesilate ; IM)などが挙げられ、さらに分子標的薬ベムラフェニブ(Vemurafenib)やトシリズマブ(Tocilizumab)、その他にラパマイシン(Rapamycin)とプレドニゾロンの併用療法などの臨床研究も進行中である。BRAF 阻害剤であるベムラフェニブは BRAF V600E 変異陽性 ECD に著効することが近年報告され、今後の臨床応用が期待されている[28][29]。

ECD の予後は不良であり、過去の報告では 6 割の患者が診断から 32 ヶ月以内に死亡する[22]、あるいは 3 年生存率は 50%程度[30]、などと言われていた。近年では IFN α による治療によって 5 年生存率が 68%にまで上昇したとする報告もあるが[31]、大規模な比較試験はなされていないのが現状である。

このように ECD については不明な点が多く残されているが、まとまった疫学

的研究は一部で報告されているのみであり[32]、また国内においては個々の施設から症例報告がなされているのみである。そこで、本研究では国内で初めて診療科横断的に ECD 症例を集積し、有病率や臨床症状、病変部位別の頻度等の基礎的なデータをまとめ、本邦における ECD 診療の実態を把握することを目的とした。得られたデータより発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立、治療指針の作成を行い、ECD 患者の診断及び治療の一助とすることが最終的な目標である。本論文では、調査により得られた情報に過去の論文のレビューを加えて検討する。

また、本疫学調査で集積した症例のうち、検体が保管されており、かつ同意が得られるものについては、今後保存検体を集積して ECD の病態と関連があると言われている遺伝子変異についての解析を行っていく予定である。本疫学調査では同時に今後利用可能な検体数を把握するための調査も同時に行った。さらに、東京大学医学部附属病院に検体が保存されており、かつ同意が得られた 4 例について遺伝子変異の解析を行ったので、それについても述べる。

3. 方法

3-1. 疫学研究について

3-1-1. 疫学研究の方法

本研究は世界的にも報告が稀な疾患を対象としており、単一の施設だけでは十分な症例数の集積は見込めない。そのため全国の医療機関に広く協力を求めて調査を行うことが必要と考えられた。そこで、まず本疾患の頻度や臨床背景を調べるために症例登録システムを作成し、二段階に分けて調査を行うこととした。すなわち、本研究は多施設共同後方視的調査研究である。

日本全国の主要な施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科等 ECD の診療に携わる頻度が比較的高い部局を中心として診療科横断的に幅広く ECD 診療経験の有無を問う一次調査を行った。また、各施設の病理部に対しても ECD 診断経験の有無を問う予備調査を行った。これらにより日本国内における症例の概数を予測した。なお、一次調査、予備調査を行う施設の定義については、以下のように定めた。

一次調査

- ・血液内科：「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の血液内科

- ・呼吸器科：「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の呼吸器科
- ・皮膚科：「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の皮膚科
- ・整形外科：「骨軟部肉腫治療研究会」の構成組織の整形外科、「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の整形外科、「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の整形外科、「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の整形外科

予備調査

- ・病理部：「骨軟部肉腫治療研究会」の構成組織の病理部、「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の病理部、「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の病理部、「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の病理部

二次調査

一次調査、予備調査において ECD 症例の診療・診断の経験があるとの回答が得られた施設・部局、さらに国内で ECD に関する症例報告を行っている施設に対してより詳細な臨床情報を得るために二次調査を行った。

二次調査では、各研究協力者にそれぞれの ECD 症例について具体的な患者背景、症状、病理所見、これまでの治療内容と反応性、転帰等を調査・記載を依頼した。調査する臨床情報に個人情報を含めず臨床情報は連結可能匿名化した

上で対応表は各施設の研究責任者が保管し、経過情報は定期的に更新するものとした。また、臨床情報の保存及び解析は研究代表者の施設にて行った。

症例報告システムについて以下にまとめた。

3-1-2. 症例登録システム

(1)東京大学医学部附属病院の事務局より、各施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科へと ECD 診療経験の有無、研究への協力の有無を問う「一次調査票」を郵送する。病理部に対しては ECD 診断経験の有無と、患者の主担当科、可能ならば主治医名を問う「予備調査票」を郵送する。

(2)「一次調査票」「予備調査票」記入後、各施設より事務局へ FAX もしくは郵送で返送する。

(3)一次調査票、予備調査票の結果、ECD 診療経験があり、かつ研究への協力が得られる施設に対して「二次調査票」を郵送する。また、予備調査票で得られた情報を元に ECD 診療経験がある施設の主担当科に対しても「二次調査票」を送付し調査を依頼する。

「二次調査票」では各々の症例についての詳しい情報を収集する。

(4)「二次調査票」記入後、各施設より事務局へ郵送する。

(5)受け取った「二次調査票」を事務局で保管し、データの解析を行う。

3-1-3. 研究費用について

本研究は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」(研究代表者：東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科黒川峰夫、研究分担者：大阪大学医学部附属病院皮膚科片山一朗、神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科小倉高志、名古屋医療センター臨床疫学研究室斎藤明子)による研究費を使用して実施した。

3-1-4. 研究の対象

本研究の調査対象は研究班及び研究に協力する施設において2000年4月1日から2014年3月31日の間にECDと診断された患者としたが、調査の過程において2000年3月以前に診断された症例が複数見られたため、これらも統計解析の対象とした。

本調査で収集したデータは患者の年齢、性別などの基本的情報や、症状、所見、治療内容とその反応性などの診療記録である。なお、二次調査の際に将来計画される遺伝子研究のための検体提供への協力の有無も確認した。

3-1-5. 研究対象となる資料(試料)等

1: 一次調査 (添付資料 1)

内容は次の通りである。

ECDと診断された患者の有無、有の場合はその人数、性別、年代、主担当科、調査研究協力の可否

2: 予備調査 (添付資料 2)

内容は次のとおりである。

ECDと診断された症例の有無、有の場合はその人数、性別、年代、主担当科、可能な場合は主治医の名前

3: 二次調査 (添付資料 3)

内容は次の通りである。

匿名化ID(各患者に対し、本研究における医療機関毎の通し番号を割り振ったもの)、患者背景(性別、生年月、既往歴、家族歴)、診療録情報(初発症状、初診時期、受診契機、診断確定時期、診断確定した診療科、診断の根拠となった病理組織、病変の見られた臓器、症状、身体所見、検査所見、治療の種類や投与量、投与期間などの治療内容、治療に対する反応性、転帰)など。

これらの臨床情報に加え、今後行う予定の遺伝子研究への参加の可否も調査するが、本研究では他施設からの検体は収集しない。

3-1-6. 研究における倫理的配慮

本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の審査と承認(承認番号 10502、平成 26 年 6 月 30 日承認、平成 26 年 8 月 25 日修正承認)を得た上で、人権擁護上の配慮をもって行っている。なお、学位論文に於いて、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」の分担医師、及び研究協力施設(7. 研究協力施設を参照)の担当医師から文書による同意を得た。

インフォームド・コンセント

本研究は「文部科学省・厚生労働省疫学研究に関する倫理指針」の第 3-1-(2)-②イ「人体から採取された資料を用いない場合」に位置づけられるため、研究対象者からインフォームドコンセント(IC)を受けることを必ずしも要しないとされている。ただし、本研究の目的を含む研究の実施について必要な情報を東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科のホームページ(http://www.u-tokyo-hemat.com/research_rinsyou.html)に公開し、必要に応じて研究

への参加を拒否できるようにしている。

個人情報保護の方法

本研究の調査で患者情報を収集する際には患者の氏名は除去し、個人を特定できる情報を記載しないようにしている。したがって収集されたデータには個人情報が含まれないが、研究が完遂次第データファイルは廃棄することで情報の漏洩を防ぐようにする。

連結可能匿名化に用いる対応表は各施設の研究責任者が保管する。

東京大学では研究責任者である黒川峰夫の監督の下、事務局の吉見昭秀、小倉瑞生が血液・腫瘍内科の鍵のかかるロッカーで保管し、研究期間終了後 5 年を経過した時点で破棄する。また、研究協力施設から郵送されてきた調査票や、東大病院にて取得した調査票も同様に保管、破棄を行う。電子化データは、研究責任者である黒川峰夫の監督の下で吉見昭秀、小倉瑞生が血液・腫瘍内科のパスワードロックのかかるスタンドアローンのコンピューターで保管する。

研究結果の発表においても、被験者を特定できないようにした上で学会や学術雑誌で公表される。

すべての資料は、研究責任者である黒川峰夫の監督の下、事務局の吉見昭秀が保管する。研究終了後 5 年を経過した段階ですべての資料をシュレッターに

かけ破棄する。

3-1-7. 収集された情報の解析

二次調査によって得られた情報を元に、本邦における ECD 症例の男女比、年齢中央値などの疫学的データの解析、実際に行われている治療及びその反応性、予後などの疫学的情報をまとめた。また、本邦で過去に報告された ECD 症例を調査し、これらから得られた情報を加えて検討を行った。

初診時の血液検査所見が判明している症例については、骨病変・骨症状の有無によるアルカリフォスファターゼ(Alkaline Phosphatase ; ALP)の値の差を t 検定によって検討した。さらに、症状や画像検査所見などの改善を示したうち、治療前後の血液データが確認できた症例に対して、対応のある t 検定を利用して治療前後の C 反応性蛋白(C-reactive protein ; CRP)、ALP の比較を行った。

二次調査にて情報が得られた症例 29 例、既報より情報が得られた症例 42 例に対し、生存曲線を overall survival(OS)について Kaplan-Meier 法を用いて描いた。2 群間の生存曲線の有意差は log-rank 検定によって行った。

また、Cox の比例ハザードモデルを用いてイベント(死亡)の有無を目的変数、各臓器病変の有無、初発時の年齢(50 歳以上もしくは未満)を説明変数として全生存率に対して影響を及ぼす因子を検討した。因子の選択は後ろ向きステップワ

イズ法を用いた。さらに、各変数の重なりを検討するため、 χ 二乗検定にて独立性の検討を行った。

また、目的変数を発症から診断までの期間、説明変数を骨病変の有無として二変量の間係を t 検定により検討した。

全ての検定は両側検定で P 値が 0.05 未満で統計学的に有意と判断した。統計分析には JMP 11.0.0(SAS institute)、及び R-3.2.0(R Development Core Team)を使用した。

3-2. 遺伝子研究について

3-2-1. 倫理申請について

本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の審査と承認(承認番号 G10056、平成 27 年 3 月 30 日承認)を得た上で、人権擁護上の配慮をもつて行っている。患者検体については、対象となる ECD 患者もしくは遺族より書面にてインフォームドコンセントを得た上で使用した。

3-2-2. 患者検体からのゲノム抽出

ECD 検体 4 例のホルマリン固定パラフィン包埋検体より、QIAamp DNA FFPE Tissue (QIAGEN)を使用してキット製造者の推奨法に則り DNA 抽出を行った。

3-2-3. PCR

ECDの病態と関連があるとされているBRAF V600E変異について、変異を検出するためのダイレクトシーケンス用プライマーを作成した(表4)。

抽出した DNA10ng を鋳型として、KOD FX Neo (東洋紡)、サーマルサイクラーLifePro Thermal Cycler (BIOER TECHNOLOGY)を用いて以下の条件にて目的の変異部位を含む塩基配列の増幅を行った。

94°C2分→(98°C10秒→60°C30秒→68°C15秒)×50cycles

表 4. プライマー一覧

変異	プライマー	配列
BRAF V600E (シーケンス)	V600E-Seq-FW	TACCTAAACTCTTCATAATGCTTGC
	V600E-Seq-RV	GTA ACTCAGCAGCATCTCAGGG
BRAF V600E (ASP-PCR)	V600E-FW	TAGGTGATTTTGGTCTAGCTAC <u>CGA</u>
	V600E-Wt-FW	TAGGTGATTTTGGTCTAGCTAC <u>AGT</u>
	Common-RV	GTA ACTCAGCAGCATCTCAGGG
NRAS Q61R (ASP-PCR)	Q61R-FW	ATACTGGATACAGCTGGA <u>AAG</u>
	Q61R-Wt-FW	ATACTGGATACAGCTGGA <u>ACA</u>
	Common-RV	TGACTTGCTATTATTGATGG

3-2-4. 塩基配列の決定

PCR 産物を ExoStar を利用して未反応 dNTP の不活性化とモノマーの分解を行い精製した。これを鋳型として、増幅に用いたプライマーを用いて Bigdye Terminator v3.1(Life Technologies) でマニュアル通りにシーケンス反応を行い、産物を ABI3100(Applied Bioscience)にて解析した。得られた塩基配列は Chromas LITE ver2.01(Technelysium Pty Ltd)、APE(A plasmid Editor v2.0.36 ; M.Wayne Davis)を用いて解析した。

3-2-5. アリル特異的 PCR の検出感度の検討

BRAF V600E変異及びNRAS Q61R変異について、アリル特異的ポリメラーゼ連鎖反応(Allele specific primer polymerase chain reaction)により変異を検出するた

めのプライマーを設計した(表4)。

BRAF V600E変異についてはヒト大腸癌細胞株RKOより抽出したDNAを[33]、NRAS Q61R変異についてはヒト髄芽腫細胞株ONS-76より抽出したDNAを[34]、それぞれポジティブコントロールとした。なおONS-76はJCRB細胞バンクより購入した。細胞株からのDNA抽出はQIAamp DNA Miniを使用してキット製造者の推奨法に則り行った。細胞株より抽出したDNAを鋳型として、2ヶ所の遺伝子変異に対し、GoTaq master mix (Promega 米国)を用いてアリル特異的ポリメラーゼ連鎖反応を行った。いずれもサーマルサイクラーLifePro Thermal Cycler (BIOER TECHNOLOGY)を用いた。PCRの条件は以下に記す。

BRAF V600E変異

95°C5分 → (95°C30秒 → 60°C30秒 → 72°C10秒) × 45cycles → 72°C5分

NRAS Q61R変異

95°C5分 → (95°C30秒 → 54°C30秒 → 72°C10秒) × 45cycles → 72°C5分

これらの条件にて、ポジティブコントロール DNA を、健常人末梢血より抽出したネガティブコントロール DNA により希釈し、変異ゲノムをそれぞれ 10%、1%、0.1%、0.01% ずつ含む希釈系列を作成し、どの程度までの変異を検出でき

るか、検出感度の検討を行った。

3-2-6. 患者検体を使用してのアリル特異的 PCR

患者検体より抽出したDNAを鋳型として、2ヶ所の遺伝子変異に対してGoTaq master mix (Promega 米国)及びサーマルサイクラーLifePro Thermal Cycler (BIOER TECHNOLOGY)を用いてアリル特異的ポリメラーゼ連鎖反応を行った。

PCRは上記と同様の条件で行った。

4. 結果

4-1. 一次調査及び予備調査

一次調査 2835 部局、予備調査 1015 部局、合計 3850 部局に対して調査を行い、そのうちそれぞれ 1568 部局、437 部局、合計 2005 部局(52%)より回答を得た。このうち ECD 症例の診療経験があると回答したのは 33 部局(1.6%)だった。また、国内で過去に報告された ECD 症例の調査を行ったところ、英文報告 16 例、和文報告 9 例、学会発表のみの症例が 18 例、院内臨床病理検討会 (clinical-pathological conference : CPC)のみが 1 例の計 44 例であった。これらのうち重複した症例を除いて計 71 例の ECD 及び ECD 疑い症例を同定することができた。

表 5 に本邦における ECD 報告例の年齢、性別、報告年、文献をまとめた。

また、国内の学会に発表された ECD 症例及び、1 次調査・予備調査にて判明した ECD 症例の年齢、性別、主担当科、担当施設の都道府県を表 6 にまとめた。これらを年代、性別、担当科で分類したものが図 1 である。

表 5. 本邦における Erdheim-Chester 病の報告例

二次調査	年齢	性別	報告年	報告
	59	F	1995	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995 Feb;58(2):238-40.[35]
※	46	M	1996 2007	Hum Pathol. 1996 Jan;27(1):91-5.[36] Hum Pathol. 2007 Jun;38(6):950-1.[37]
	68	F	2000	AJR Am J Roentgenol. 2000 Mar;174(3):875-6.[38]
	66	M	2000	Skeletal Radiol. 2000 Apr;29(4):227-30.[39]
	13	F	2005	J Oral Pathol Med. 2005 Aug;34(7):420-2.[40]
	57	F	2006	J Nucl Cardiol. 2006 Nov;13(6):867-9.[41]
※	41	F	2007	Int J Clin Oncol. 2007 Jun;12(3):238-41.[42]
※	25	F	2008 2009	Endocr J. 2008 Mar;55(1):217-23.[43] Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Jul;36(7):1198.[44]
※	30	M	2010 2014	Intern Med. 2010;49(12):1225-8.[45] Endocr J. 2014;61(2):185-94.[46]
	32	M	2011	Case Rep Dermatol. 2011 May;3(2):107-12.[47]
※	49	M	2011	Respiration. 2011;82(6):552-6.[48]
※	56	M	2012	Br J Radiol. 2012 Mar;85(1011):e62-4.[49]
※	44	M	2010 2012	Leuk Res. 2010 Jan;34(1):e21-4[27] Clin Exp Nephrol. 2012 Oct;16(5):811-2.[50]
※	76	F	2012	Intern Med. 2012;51(19):2825-30.[51]
	66	F	2014	J Am Coll Cardiol. 2014 Mar 25;63(11):1121.[52]
※	49	F	2014	Jpn J Radiol. 2014 May;32(5):282-7.[53]
	59	M	1996	日本医学放射線学会雑誌 56(9): 681-683.[54]
※	46	M	2000 2007	日本呼吸器学会雑誌 38(5): 380-384, 2000.[55] 日本呼吸器学会雑誌 45(1): 43-48, 2007.[56]
	65	F	2006	Neuro-Oncology の進歩 15(1): 20-24, 2006.[57]
※	67	F	2006	島根医学 26(4): 290-291.[58]
※	40	M	2007	中国・四国整形外科学会雑誌 19(2): 267-270, 2007.[59]
	73	F	2010	日本内科学会雑誌 100(11): 3322-3324.[60]
※	67	M	2011	日本内科学会雑誌 100(12): 3629-3633.[61]
	53	M	2011	臨床皮膚科 65 巻(4); 338-342.[62]
※	28	M	2013	日本内分泌学会雑誌 88(3): 1017.[63]

※二次調査を行った症例

表6. 本邦におけるそれ以外のErdheim-Chester病の症例

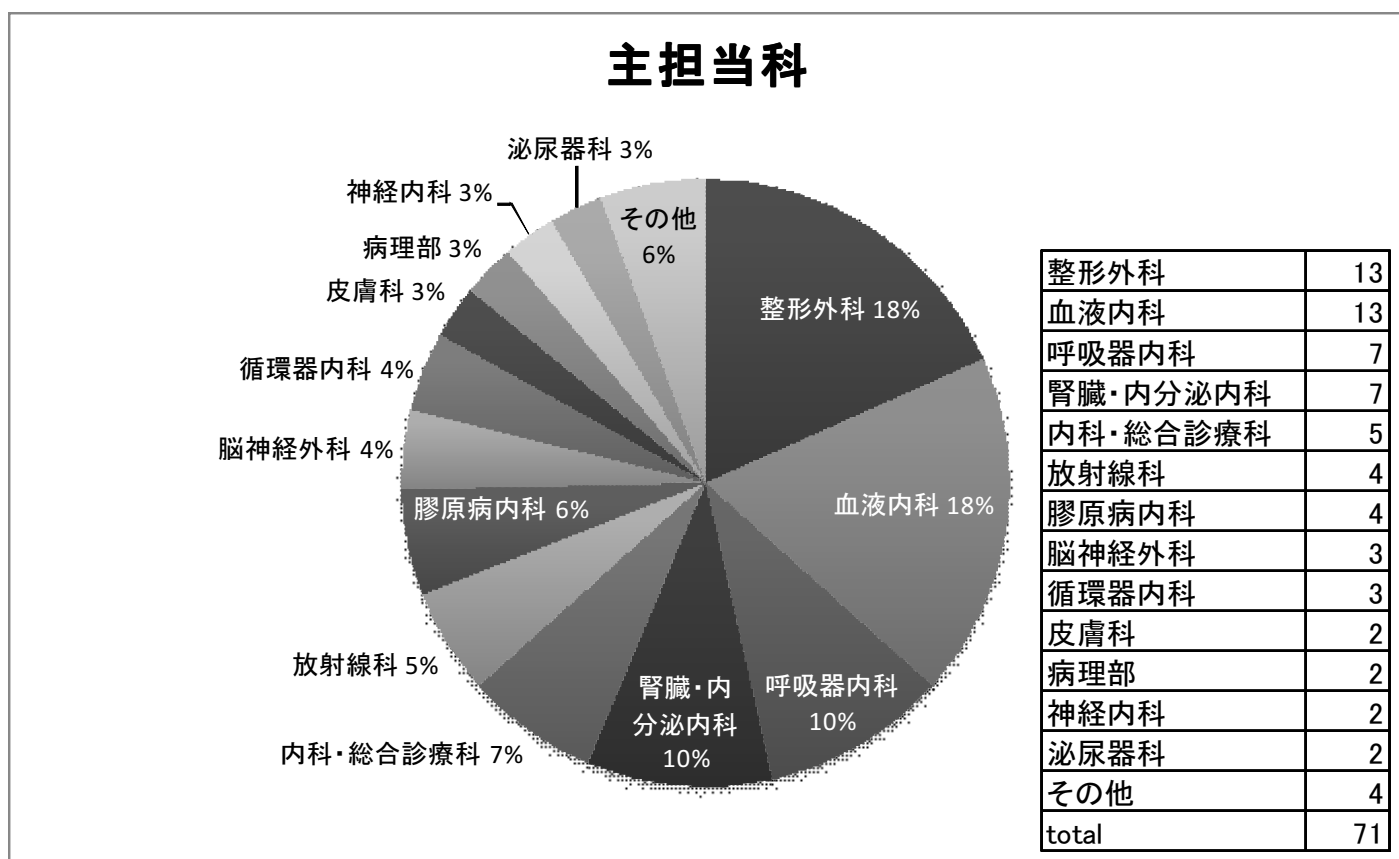
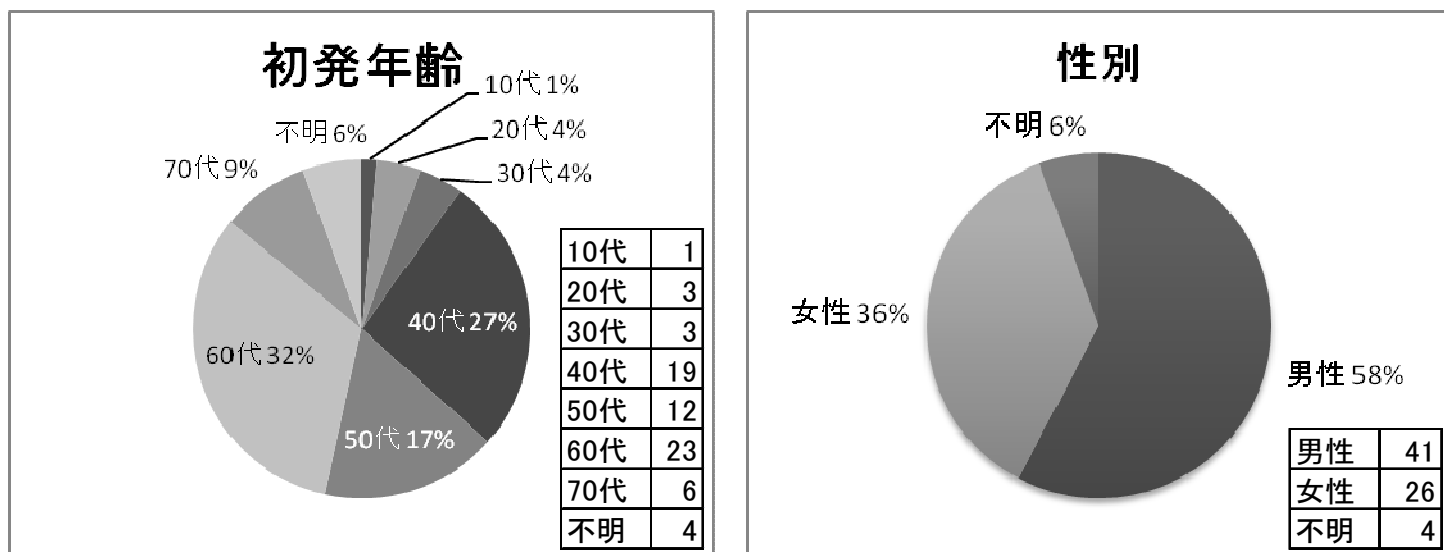
二次調査	年齢	性別	都道府県	主担当科
※	27	M	東京都	整形外科
※	33	F	栃木県	整形外科
	30代	M	広島県	血液内科
※	40	F	北海道	整形外科
※	40	M	東京都	内科
※	41	M	千葉県	神経内科
※	42	F	高知県	代謝・内分泌科
※	44	M	東京都	内科
※	44	F	東京都	整形外科
※	45	M	鹿児島県	血液膠原病内科
	40代	M	東京都	内科
	40代	M	栃木県	整形外科
	40代	M	福岡県	呼吸器内科
	40代	F	福島県	整形外科
	40代	M	福島県	整形外科
	50	F	福岡県	血液内科
※	53	M	新潟県	整形外科
	54	F	鳥取県	整形外科
※	59	F	滋賀県	腎臓内科
	50代	M	茨城県	血液内科
	50代	M	京都府	血液腫瘍内科
	50代	M	宮城県	内分泌内科
	60	M	東京都	泌尿器科
	60	M	兵庫県	臨床病理科
	62	M	東京都	リウマチ内科
	64	M	東京都	泌尿器科
	64	F	茨城県	血液内科
※	65	M	新潟県	整形外科
	67	M	東京都	呼吸器内科
※	68	M	神奈川県	呼吸器内科
※	68	M	静岡県	整形外科
※	68	F	岐阜県	血液内科
	69	M	神奈川県	呼吸器内科

	60代	M	北海道	腫瘍・血液内科
	60代	F	北海道	外科
	60代	M	京都府	血液腫瘍内科
	60代	M	京都府	整形外科
	60代	M	福岡県	総合診療科
	60代	F	長崎県	血液内科
	70代	F	東京都	血液・膠原病内科
	70代	F	茨城県	膠原病内科
	70代	M	長野県	血液内科
	70代	M	愛知県	総合診療科
	*ND	ND	高知県	脳神経外科
	ND	ND	宮崎県	脳神経外科
	ND	ND	新潟県	腫瘍内科
	ND	ND	福岡県	血液内科

※二次調査を行った症例

*ND; no data

図 1. 本邦における ECD 症例(71 例)の年代、性別、主担当科の内訳



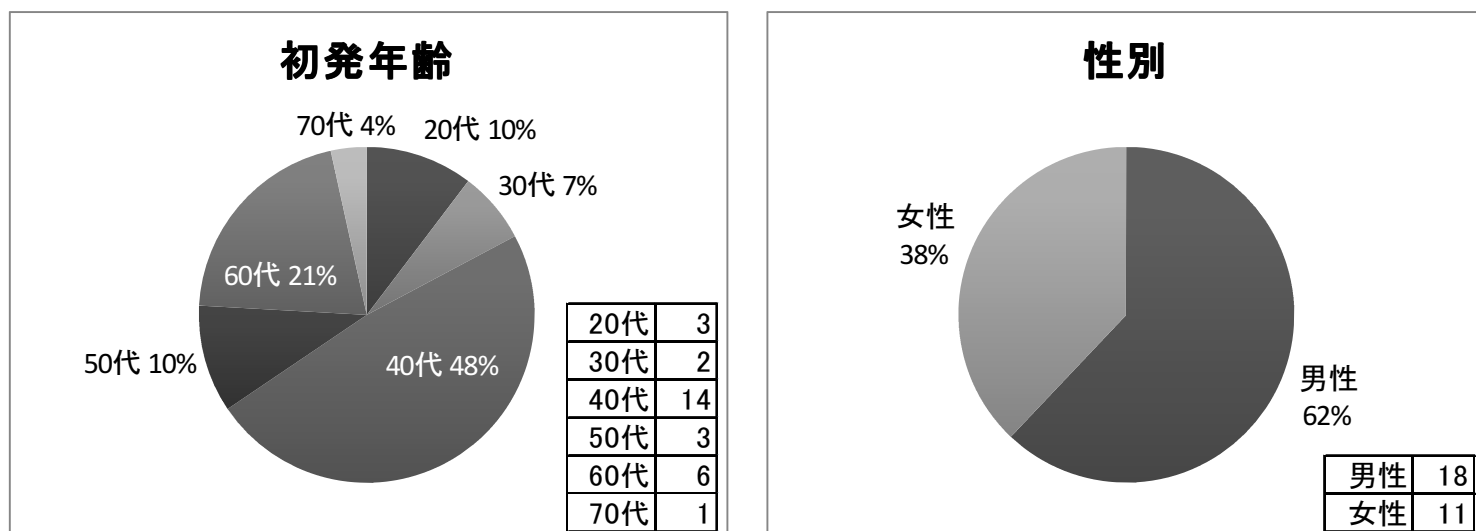
4-2. 二次調査

これら計 71 症例に対して症例毎の詳細な臨床情報と検体提供の可否について問う二次調査を行った。その結果、29 症例(41%)の詳細な情報が得られた。

4-2-1. 二次調査症例の臨床情報

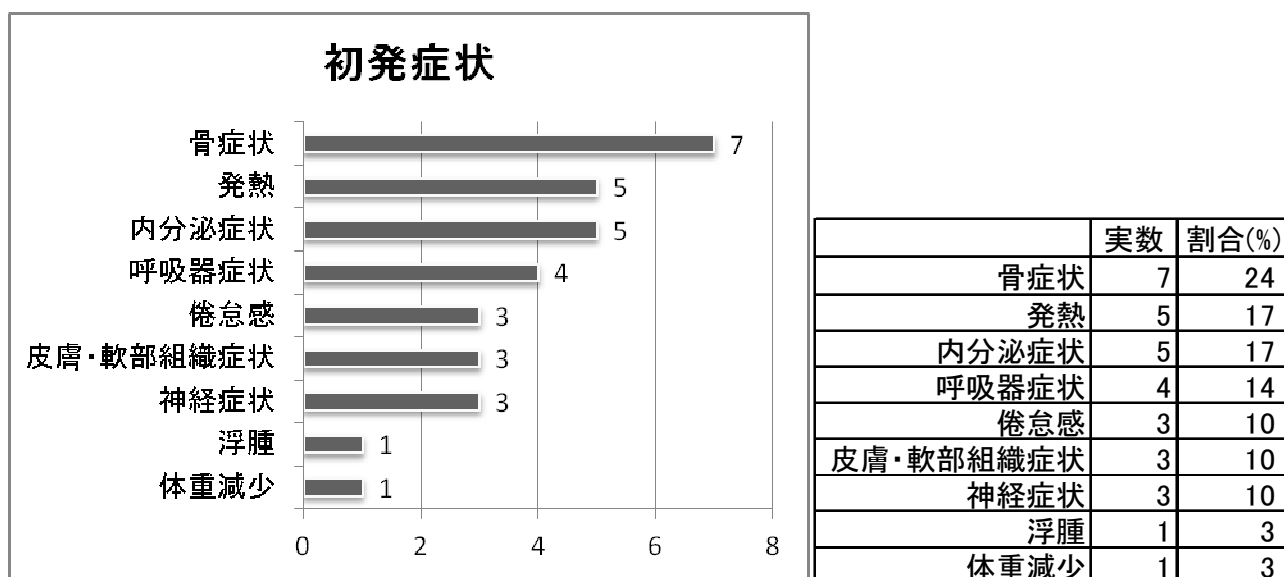
二次調査で情報が得られた 29 例について以下に記す。初発時の年齢の中央値は 46 歳(25-76)、男性で 46 歳(28-68)、女性で 44 歳(25-76)であった。症例のうち男性は 18 例(62%)、女性 11 例(38%)であった(図 2)。診断時期は 2000 年以前が 5 例(17%)、残り 24 例(83%)は 2000 年以降であった。

図 2. 二次調査症例の初発年齢、性別の内訳



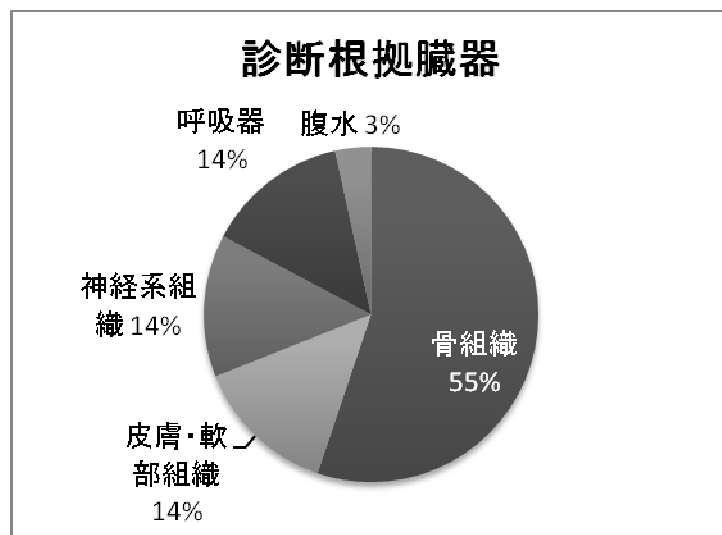
初発症状としては発熱・全身倦怠感などの全身症状を呈した者が10例(34%)、骨痛・関節痛などの整形外科領域の骨症状を呈した者が7例(24%)、黄色腫、皮下腫瘍などの皮膚・軟部組織の症状を呈したものが3例(10%)、尿崩症・甲状腺機能低下症などの内分泌症状を呈した者が5例(17%)、めまいや視力低下などの神経症状を呈した者が3例(10%)、呼吸困難感などの呼吸器症状を呈した者が4例(14%)であった(図3)。

図3. 二次調査症例の初発症状



確定診断の根拠となった主な臓器は骨組織が最も多く 16 例(55%)、眼窩内腫瘍、脳腫瘍などの神経系臓器が 4 例(14%)、皮膚・軟部組織が 4 例(14%)、呼吸器が 4 例(14%)、腹水により診断されたのが 1 例(3%)であり、偶発的に発見された 2 例、剖検にて発見された 1 例を除くと、発症から診断までの期間の中央値は 1 年 10 カ月であった(図 4)。なお、剖検で診断が確定した症例については主な浸潤臓器を診断根拠臓器として扱った。

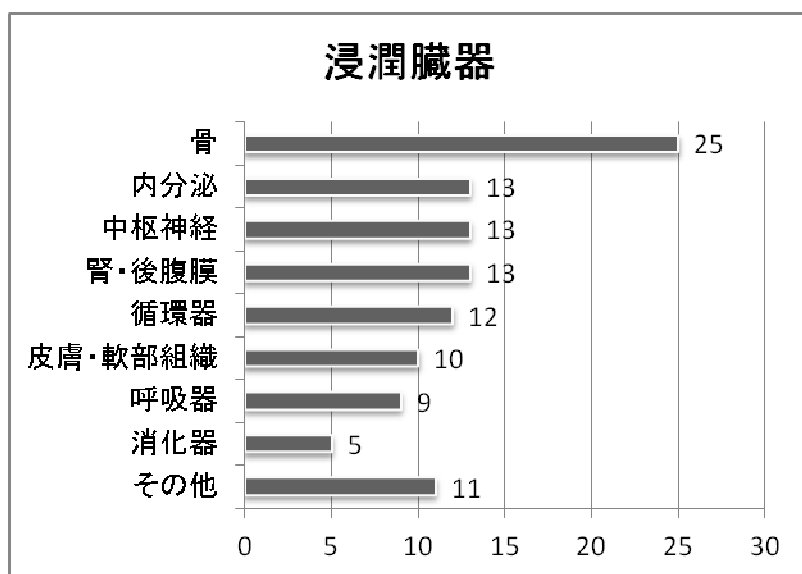
図 4. 二次調査症例の診断根拠臓器



骨組織	16
皮膚・軟部組織	4
神経系組織	4
呼吸器	4
腹水	1

ECD は報告例の半数に多臓器病変が認められるとされているが[30][64]、本研究では調査対象となった 29 例中 25 例(86%)が複数の臓器に渡って ECD の病変を認めていた。骨への浸潤が 25 例(86%)、中枢神経への浸潤が 13 例(45%)、内分泌組織への浸潤が 13 例(45%)、腎・後腹膜への浸潤が 13 例(45%)、循環器への浸潤が 12 例(41%)、皮膚・軟部組織への浸潤が 10 例(34%)、呼吸器への浸潤が 9 例(31%)、消化器への浸潤が 5 例(17%)に見られた。その他に、歯肉、声帯、乳房、精巣、末梢血管などへの浸潤が見られた(図 5)。浸潤の有無は組織検査による検出、症状・画像所見の出現により判断した。

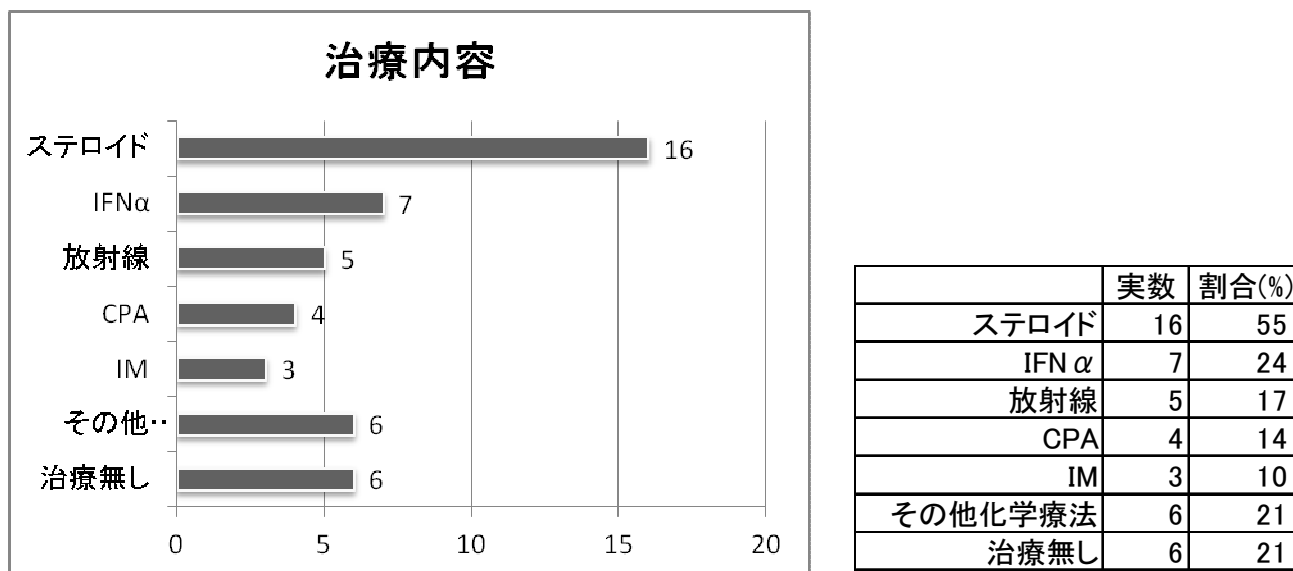
図 5. 二次調査症例の浸潤臓器



	実数	割合(%)
骨	25	86
内分泌	13	45
中枢神経	13	45
腎・後腹膜	13	45
循環器	12	41
皮膚・軟部組織	10	34
呼吸器	9	31
消化器	5	17
その他	11	

ECDに対しての積極的治療は23例(79%)に対して行われており、その内容は副腎皮質ステロイド単剤が16例(55%)、IFN α が7例(24%)、放射線治療5例(17%)、シクロフォスファミド(cyclophosphamide ; CPA)が4例(14%)、イマチニブが3例(10%)の他、エトポシド(Etoposide ; VP-16)、クラドリビン、メトトレキサート(Methotrexate ; MTX)、シクロスポリン(cyclosporin ; CyA)などの化学療法が1例ずつであった(図6)。また、副腎皮質ステロイドに対しては16例中11例(69%)が、IFN α に対しては7例中6例(86%)が、放射線治療に対しては5例中5例(100%)が、それぞれ病変の縮小や症状の改善など何らかの反応を示していた。

図 6. 二次調査症例の治療内容



支持療法としては、骨病変の見られた25例中8例(32%)がビスフォスフォネートを使用していた。骨症状の見られた14例中3例(21%)が強オピオイド鎮痛薬による疼痛管理を、3例(21%)が非オピオイド鎮痛薬による管理を受けていた。

二次調査症例の1年生存率、5年生存率はそれぞれ93%、75%だった。二次調査症例のうち11例(38%)は調査時点で既に死亡しており、そのうち4例(36%)には剖検が行われた。それぞれ死因は腎不全、不整脈、髄膜腫瘍、心不全であった。発症から死亡までの期間は3カ月から14年7カ月と幅があった。既往歴については、LCHとの合併例が1例(3%)、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome ; MDS)が1例(3%)、腎細胞癌が1例(3%)、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus ; SLE)が1例(3%)、シェーグレン症候群(Sjogren syndrome ; SS)が1例(3%)に見られた。また、*BRAF*変異検査がすでに実施されていたのは2例で、そのうち2例とも(100%)が陽性であった。

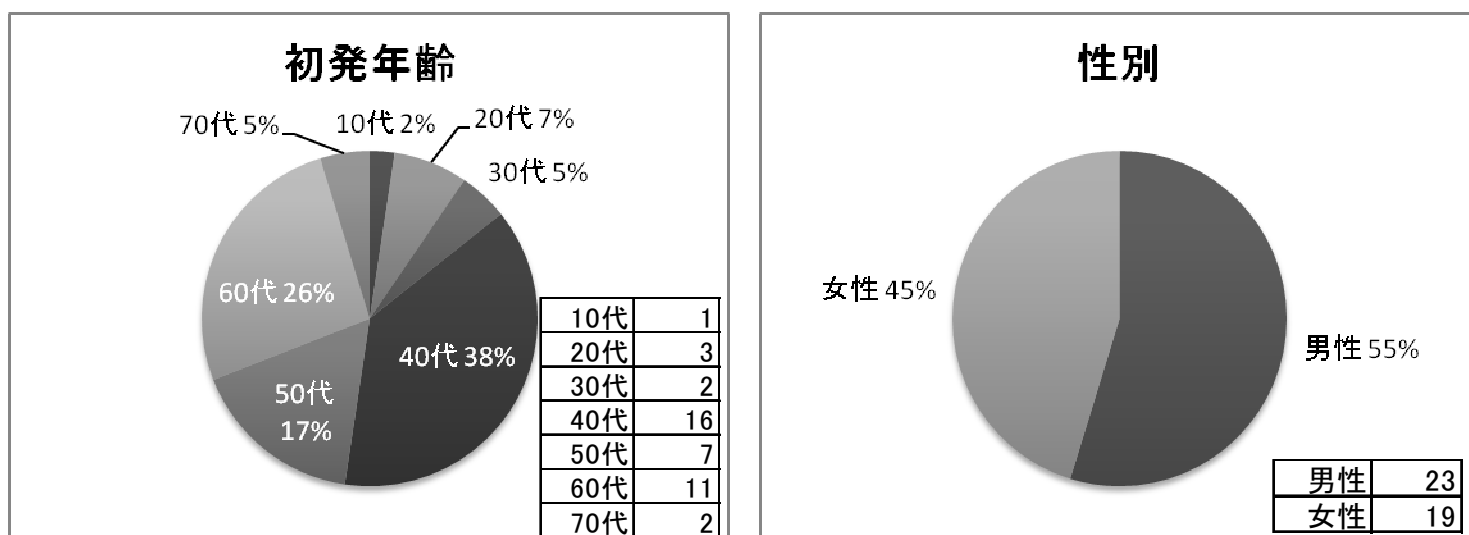
4-2-2. 既報の症例も加えた全症例の臨床情報

次に、既報より情報が得られた 13 例を加えた 42 症例についても検討した。

初発時の年齢の中央値は全体で 49 歳(13-76)、男性 47 歳(28-68)、女性 53 歳(13-76)であった。男性は 23 例(55%)、女性は 19 例(45%)であった(図 7)。

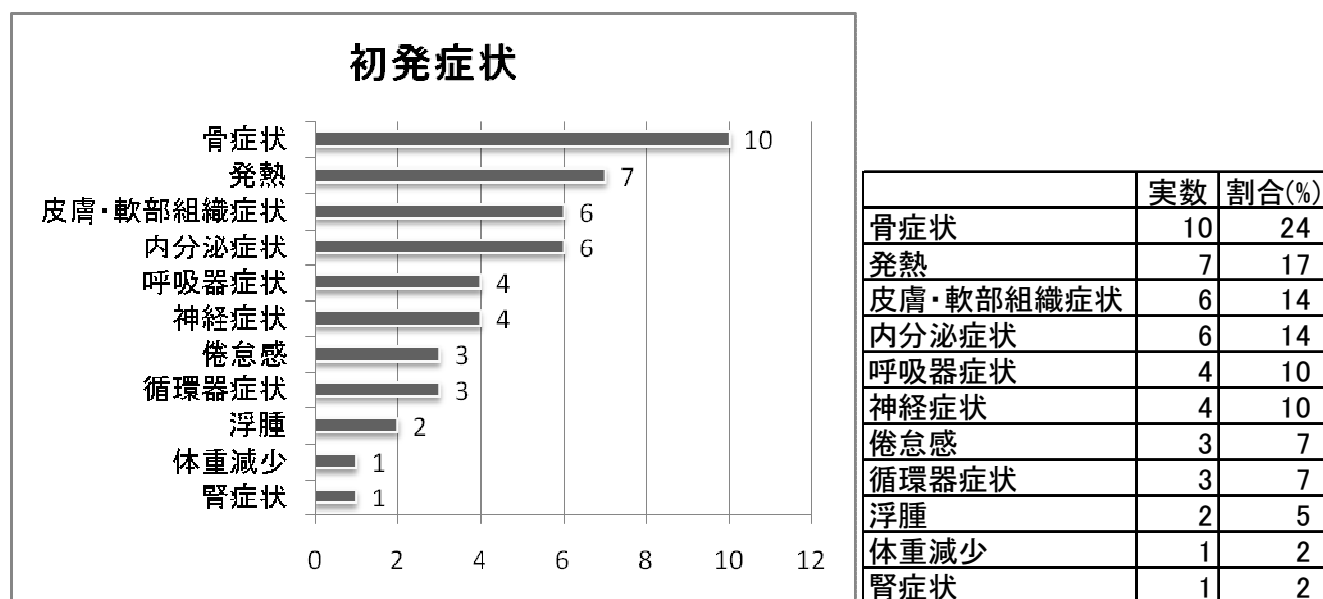
既報 13 例のうち 4 例(31%)は 2000 年以前に、7 例(54%)は 2001 年以降に診断されていた。2 例(15%)は診断時期不明であった。全体では 2000 年以前の診断が 9 例(21%)、2000 年以降の発症が 31 例(74%)であった。

図 7. 全症例の初発年齢、性別の内訳



全体では初発症状としては骨症状を呈した者が 10 例(24%)、全身症状を呈した者が 13 例(31%)、皮膚・軟部組織症状を呈した者が 6 例(14%)、内分泌症状を呈した者が 6 例(14%)、呼吸器症状を呈した者が 4 例(10%)、神経症状を呈した者が 4 例(10%)、循環器症状を呈した者が 3 例(7%)、腎症状を呈した者が 1 例(2%)であった(図 8)。

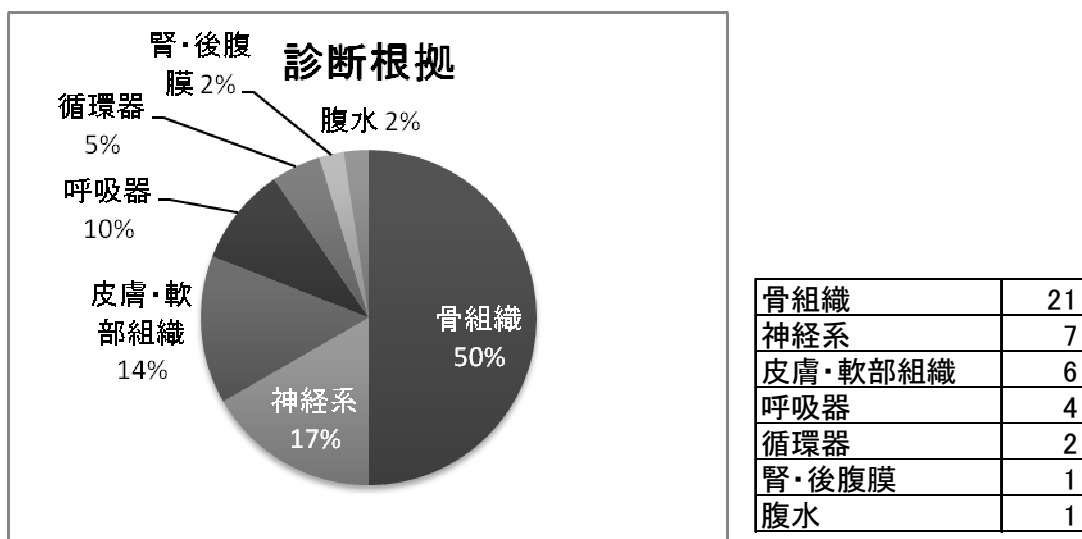
図 8. 全症例の初発症状



全体の症例を対象にした検討では、確定診断の根拠となった主な臓器は多い順に骨組織が 21 例(50%)、神経系臓器が 7 例(17%)、皮膚・軟部組織が 6 例(14%)、呼吸器が 4 例(10%)、循環器が 2 例(5%)、腎・後腹膜臓器が 1 例(2%)、腹水からの生検が 1 例(2%)であった(図 9)。

また、生前に診断がつかず、剖検で診断がついた症例が 2 例(5%)あった。これらと診断時期が不明であった 2 例、二次調査症例の偶発的に ECD が見つかった症例 2 例、剖検で発見された 1 例を除いた計 35 例の発症から診断までの期間の中央値は 1 年 7 ヶ月であった。なお、剖検で診断が確定した症例については主な浸潤臓器を診断根拠臓器として扱った。

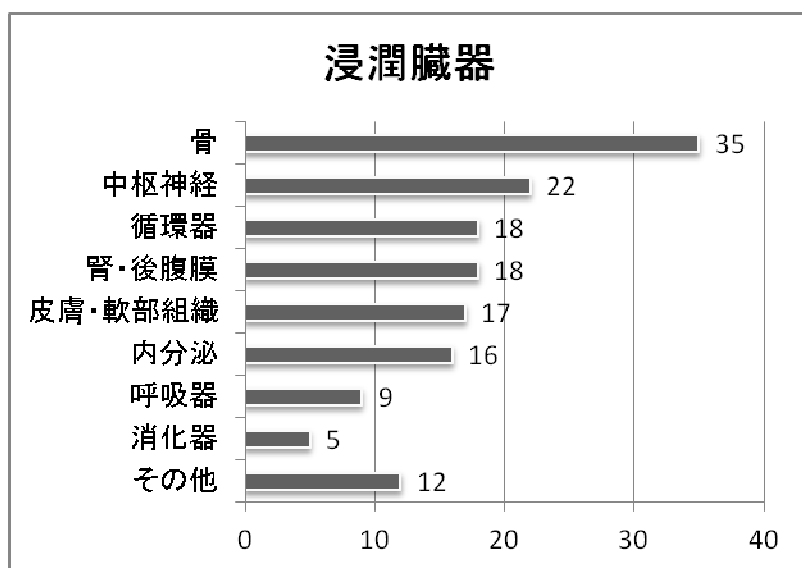
図 9. 全症例の診断根拠臓器



全 42 例中 37 例(88%)が複数の臓器に渡って ECD の病変を認めており、骨への浸潤が 35 例(83%)、中枢神経への浸潤が 22 例(52%)、循環器への浸潤が 18 例(43%)、腎・後腹膜への浸潤が 18 例(43%)、皮膚・軟部組織への浸潤が 17 例(40%)、内分泌組織への浸潤が 16 例(38%)、呼吸器への浸潤が 9 例(21%)に見られた(図 10)。

また、既報にて骨髄への浸潤を呈した症例を 1 例認めた。

図 10. 全症例の浸潤臓器

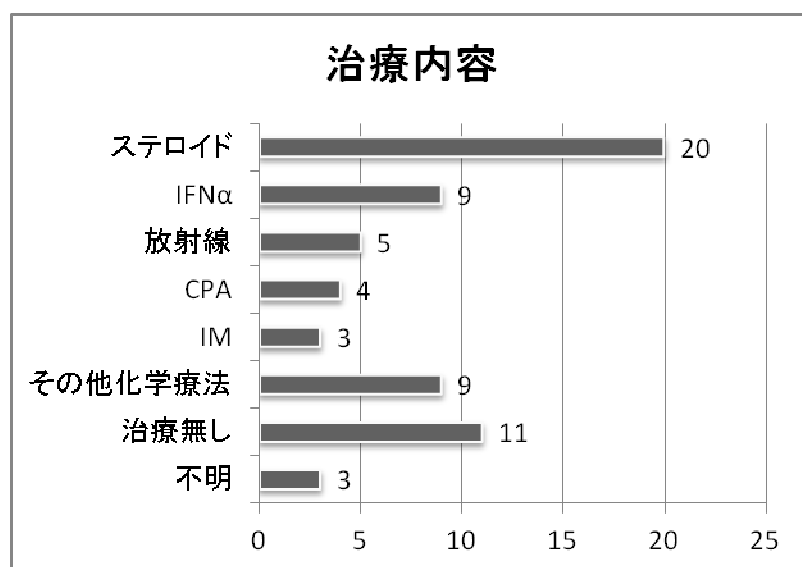


	実数	割合(%)
骨	35	83
中枢神経	22	52
循環器	18	43
腎・後腹膜	18	43
皮膚・軟部組織	17	40
内分泌	16	38
呼吸器	9	21
消化器	5	12
その他	12	

42 例中のうち少なくとも 28 例(67%)に対して何らかの積極的治療が行われていた。内容は副腎皮質ステロイドが 20 例(48%)、IFN α が 9 例(21%)、放射線治療が 5 例(12%)であった。

既報の症例では Ara-C、VCR がそれぞれ 1 例ずつ施行されていた。11 例(26%)は未治療、残り 3 例(7%)は不明であった(図 11)。

図 11. 全症例の治療内容



	実数	割合(%)
ステロイド	20	48
IFN α	9	21
放射線	5	12
CPA	4	10
IM	3	7
その他化学療法	9	21
治療無し	11	26
不明	3	7

全症例の1年生存率、5年生存率はそれぞれ88%、69%だった。全症例のうち16例(38%)は調査時点もしくは報告時点で既に死亡しており、剖検は8例に施行されていた。既報の症例の死因は判明している限りで心不全3例、肺炎1例であった。既往歴としてはLCHとの合併例が既報に1例あり、全体としては2例(5%)であった。既報では*BRAF*変異を報告するものは無かった。

二次調査を行った症例と全症例の概要を表7~10に、各臓器の病変に対する症状の出現率を表11に、症例毎の病変の重なりを図12にまとめた。各臓器の病変のうち、循環器病変、内分泌病変、腎・後腹膜病変は併発する傾向が見られた。ECDの病変数が一定数以上かどうかで二群に分類し生命予後を解析したが、2病変以上・未満($p=0.1141$)、3病変以上・未満($p=0.4894$)、4病変以上・未満($p=0.5725$)、5病変以上・未満($p=0.5594$)でそれぞれ有意差は見られなかった。

今回の調査では症例の診断については各施設の判断による。6割の症例で診断基準であるCD68+, CD1a-を満たしており、それ以外の症例は泡沫組織球やTouton型巨細胞などECDに特徴的な病理像から診断を下していた。

4-2-3. 検体提供の可否

当大学に保管されている検体が5例、他院より検体提供の賛同が得られたものが6例、合計11例の検体が利用可能であることを確認した。

表7. 二次調査を行った症例の概要

症例	性別	既往歴 (主なもの)	初発症状	年齢	浸潤臓器	<i>BRAF</i> 変異	治療	予後	生存期間 (年)
1	F	なし	両膝関節痛	49	骨、皮膚・軟部組織 腎後腹膜、消化器 歯肉、乳房	あり	IFN α	生存	2.8
2	M	なし	顔面腫瘍	44	骨、内分泌、循環器 腎後腹膜 皮膚・軟部組織		IFN α	死亡	10.9
3	M	なし	発熱	30	骨、内分泌、循環器 乳房、精巣		IFN α ステロイド	生存	6.9
4	M	なし	発熱、倦怠感	44	骨、呼吸器		放射線	死亡	5.8
5	M	ND	尿崩症	40	中枢神経、内分泌		ステロイド 放射線	死亡	7.8
6	F	腎細胞癌 SLE	大腿部痛 筋力低下 発熱	41	骨		ステロイド 放射線	生存	13.3
7	M	なし	呼吸困難感	67	骨、中枢神経、循環器 呼吸器、腎後腹膜 消化器、精巣		ステロイド	死亡	0.6
8	F	なし	右下腿痛	40	骨、皮膚・軟部組織 声門		放射線	生存	10.1
9	F	甲状腺機能 低下症	発熱	68	骨、中枢神経	あり	ステロイド VP-16	生存	1.0

10	F	LCH	発熱、骨痛	33	骨		なし	生存	3.9
11	M	なし	倦怠感、骨痛	75	骨		なし	生存	3.8
12	M	なし	めまい しびれ	41	骨、中枢神経		ステロイド	生存	6.5
13	M	なし	皮膚腫瘍 口渇感	28	骨、中枢神経、内分泌 皮膚・軟部組織		なし	生存	5.3
14	M	なし	視力低下	56	中枢神経、内分泌 循環器、腎後腹膜 皮膚・軟部組織、消化器		ステロイド	死亡	4.6
15	F	なし	皮下腫瘍	44	皮膚・軟部組織 末梢血管		なし	生存	1.0
16	F	SS	体重減少	59	骨、循環器 内分泌、腎後腹膜 皮膚・軟部組織		IFN α	生存	3.6
17	M	なし	皮疹	53	骨、中枢神経、腎後腹膜 皮膚・軟部組織		なし	生存	5.3
18	M	なし	多飲多尿	65	骨、中枢神経 循環器、呼吸器 腎後腹膜、消化管		2-CdA	生存	2.8
19	M	なし	関節痛	40	骨		ステロイド MTX	生存	10.1
20	M	MDS	レントゲン 異常陰影	68	骨、中枢神経、呼吸器		ステロイド CyA	死亡	4.5
21	M	なし	多飲多尿	46	骨、中枢神経、循環器		ステロイド	生存	6.4

					呼吸器、腎後腹膜		IFN α 、IM		
22	F	なし	発作性嘔吐 歩行困難	68	中枢神経、腎後腹膜		なし	死亡	0.3
23	M	なし	呼吸困難感	47	骨、呼吸器、循環器		ステロイド、CPA	死亡	11.3
24	M	なし	倦怠感	28	骨、呼吸器 皮膚・軟部組織		IFN α 、放射線 IM	生存	11.5
25	M	なし	両下腿痛	47	骨、中枢神経、内分泌 循環器、腎後腹膜、消化器		ステロイド	死亡	3.6
26	M	なし	呼吸困難感	50	骨、呼吸器		ステロイド、CPA 肺移植	生存	7.1
27	F	なし	多飲多尿	25	骨、内分泌、腎臓 皮膚・軟部組織、乳房		ステロイド CPA、IM	死亡	14.6
28	F	なし	浮腫	76	骨、中枢神経、循環器 腎後腹膜		ステロイド、CPA	死亡	2.3
29	F	なし	倦怠感、無月経 多尿	41	骨、中枢神経、内分泌 循環器、呼吸器		ステロイド	生存	4.0

表 8. 既報 13 症例の概要

症例	性別	既往歴 (主なもの)	初発症状	年齢	浸潤臓器	治療	予後	生存期間 (年)
30	F	なし	皮膚腫瘍	53	骨、皮膚・軟部組織	なし	生存	3
31	F	ND	尿崩症	48	骨、中枢神経、内分泌 腎後腹膜、皮膚・軟部組織	なし	生存	11
32	M	ND	皮膚腫瘍	66	骨、皮膚・軟部組織	ステロイド	生存	3
33	F	ND	浮腫	66	骨、皮膚・軟部組織	ND	生存	2
34	F	ND	歯痛	13	骨、中枢神経、皮膚・軟部組織	なし	生存	0
35	F	ND	心嚢液貯留	60	骨、中枢神経、内分泌、循環器	なし	生存	5
36	F	ND	呼吸困難感	57	循環器、腎後腹膜	なし	死亡	1
37	M	なし	関節痛	59	骨	ND	生存	2
38	F	甲状腺機能 低下症	認知症	72	骨、中枢神経、循環器、腎後腹膜	ステロイド	死亡	1
39	M	ND	発熱	ND	骨、中枢神経、内分泌、循環器	IFN α	死亡	1
40	M	なし	腎機能障害 浮腫	59	中枢神経、腎後腹膜	ステロイド	死亡	5
41	F	ND	心嚢液貯留	63	中枢神経、循環器、皮膚・軟部組織	ND	死亡	3
42	M	LCH	関節痛 発熱	46	骨、中枢神経、腎後腹膜 皮膚・軟部組織	IFN α 、ステロイド Ara-C、VCR	生存	9

表 9. 各症例の病理所見

症例	診断臓器	免疫染色			病理像	画像所見	
		CD68	CD1a	S100		*四肢骨レントゲン異常像	^{99m} Tc 骨シンチグラフィ異常集積
1	骨	+	-	-	泡状組織球、Touton 型巨細胞 骨破壊像、骨硬化像	大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部の斑状性骨硬化所見	肩関節・膝関節周囲の両側対称性異常集積
2	皮膚・軟部組織	+	-	-	泡状組織球、Touton 型巨細胞	大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部の対称性硬化所見	両側上腕骨・大腿骨遠位骨幹端・脛骨近位骨幹端への集積
3	骨	+	-	-	泡状組織球、Touton 型巨細胞	膝関節周辺の骨硬化・溶解混合像	大腿骨遠位骨幹端・骨端、脛骨全体
4	骨	+	-	-	*ND	大腿骨・脛骨骨幹端部対称性溶解像	下肢骨骨幹端部
5	中枢神経	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	骨	+	-	-	泡状組織球 増殖型線維芽細胞 リンパ球浸潤、骨硬化像	大腿骨骨幹部両側対称性の硬化・溶解混合像	大腿骨骨幹部
7	骨	+	-	-	ND	ND	下肢骨硬化像
8	骨	+	-	-	泡状組織球、リンパ球浸潤 増殖型線維芽細胞	両側四肢骨対称性の骨幹部・骨幹端部の硬化像	両側四肢骨
9	中枢神経	+	-	-	ND	両側四肢骨全体の硬化像	両側四肢骨全体
10	骨	ND	+	+	※LCH 合併症例	両側四肢骨対称性の硬化像	橈骨・尺骨・大腿骨・脛骨骨幹端部
11	骨	+	-	-	泡状組織球、線維性結合織 骨硬化像	*上肢骨・大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部の対称性の硬化像	上肢骨・大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部
12	骨	+	-	Low	ND	脛骨・腓骨骨全体の硬化像	橈骨・尺骨・*下肢骨全体

13	皮膚・軟部組織	+	ND	—	ND	ND	ND
14	中枢神経	ND	ND	ND	ND	病変なし	病変なし
15	皮膚・軟部組織	+	—	ND	ND	病変なし	病変なし
16	骨	+	—	—	ND	大腿骨骨端部の硬化・溶解混合像	大腿骨・脛骨骨端部
17	骨	+	—	—	線維化像	大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部の硬化・溶解混合像	大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部
18	骨	+	—	—	泡状組織球、線維化像	大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部の対称性溶解像	上肢骨・大腿骨・脛骨骨幹端部・骨端部
19	骨	ND	ND	ND	泡状組織球、線維化像 骨増生像、骨破砕像	大腿骨骨幹部・骨幹端部の対称性硬化・溶解混合像	大腿骨骨幹端部
20	呼吸器	ND	—	—	ND	上腕骨の対称性硬化像	上肢骨・大腿骨の骨幹部・骨幹端部
21	骨	+	—	—	ND	大腿骨の対称性硬化像	両側四肢骨骨端部
22	中枢神経	+	ND	—	Touton 型巨細胞、黄色肉芽腫	病変なし	病変なし
23	呼吸器	+	—	—	ND	ND	大腿骨・脛骨骨端部
24	骨	+	—	+	ND	(肩甲骨の硬化・溶解混合像)	(肩甲骨)
25	骨	+	ND	Low	泡状組織球、Touton 型巨細胞 黄色肉芽腫 Birbeck 顆粒認めず	膝関節周囲の骨硬化・溶解混合像	両側上腕骨
26	呼吸器	+	—	—	ND	病変なし	病変なし
27	皮膚・軟部組織	+	ND	—	ND	ND	橈骨・尺骨・脛骨骨幹端部
28	腹水	+	—	—	ND	大腿骨・脛骨骨幹端部 対称性硬化像	上腕骨・尺骨・大腿骨・脛骨骨幹端部
29	呼吸器	+	—	—	ND	ND	大腿骨骨幹端部・骨端部

30	皮膚・軟部組織	ND	ND	ND	泡状組織球、Touton 型巨細胞 組織球様細胞増殖	四肢長管骨骨幹・骨幹端部の対 称性硬化像	四肢長管骨骨幹・骨幹端部 特に上腕骨・脛骨に強い
31	骨	ND	ND	ND	泡状組織球	ND	大腿骨・脛骨
32	皮膚・軟部組織	ND	ND	ND	脂肪肉芽腫	大腿骨・脛骨骨幹端の両側対称 性骨硬化像	大腿骨、脛骨・肩関節
33	骨	ND	ND	ND	ND	両側大腿骨骨幹端の硬化・溶解 混合像	ND
34	骨	+	-	-	Touton 型巨細胞、黄色肉芽腫 Birbeck 顆粒を認めない	脛骨・腓骨の病変(詳細不明)	ND
35	中枢神経	+	ND	-	リンパ球浸潤 Touton 型巨細胞	大腿骨・脛骨骨幹端の両側対称 性骨硬化像	大腿骨・脛骨骨幹端
36	循環器	+	-	ND	組織球浸潤	ND	ND
37	骨	ND	ND	-	泡状組織球、Touton 型巨細胞 黄色肉芽腫	上腕骨・下肢骨骨幹・骨幹端部 硬化・溶解混合像	上腕骨・大腿骨・脛骨
38	中枢神経	ND	ND	ND	泡状組織球	長管骨遠位端の骨硬化像	ND
39	中枢神経	+	-	Low	好酸性・泡状組織球 Touton 型巨細胞 リンパ球浸潤	ND	両側膝関節周囲の異常集積
40	腎臓	+	-	-	泡状組織球、黄色肉芽腫	ND	ND
41	循環器	+	-	ND	組織球の浸潤	ND	ND
42	骨	+	-	-	泡状組織球	ND	両側四肢長管骨

*ND : no data、*上肢骨 : 上腕骨・橈骨・尺骨、*下肢骨 : 大腿骨・脛骨・腓骨、*四肢骨 : 上腕骨・橈骨・尺骨・大腿骨・脛骨・腓骨の全て

表 10. 二次調査症例と全症例の表

	二次調査症例	割合(%)	全症例	割合(%)
人数 (男性/女性)	29(18/11)		42(23/19)	
初発時年齢中央値 (範囲)	46 (25-76)		49 (13-76)	
診断時年齢中央値 (範囲)	47 (28-78)		51(13-78)	
初発から診断までの平均期間	1年 10ヶ月		1年 7ヶ月	
初発からの平均フォロー期間	4年 7ヶ月		4年	
死亡例	11	38	16	38
1年生存率(%)	93		88	
5年生存率(%)	75		68	
多病変症例	25	86	37	88
<i>BRAF</i> 変異	2/2	100	2/2	100
LCH 合併	1	3	2	5
全身症状	16	55	20	48
骨病変	25	86	35	83
骨症状	14	48	18	43
中枢神経系	13	45	22	52
中枢神経症状	8	28	15	36
内分泌病変	13	45	16	38
内分泌症状	11	38	14	33
循環器病変	12	41	18	43
循環器症状	7	24	12	29
呼吸器病変	9	31	9	21
呼吸器症状	5	17	5	12
腎・後腹膜病変	13	45	18	43
腎・後腹膜症状	8	28	11	26
皮膚・軟部組織病変	10	34	17	40
消化器病変	5	17	5	12
消化管症状	0	0	0	0
根本的治療	23	79	28	67
IFN α	7	24	9	21
副腎皮質ステロイド	16	55	20	48
CPA	4	14	4	10
MTX	1	3	1	2
VP-16	1	3	1	2
2-CdA	1	3	1	2
CyA	1	3	1	2

AraC	0	0	1	2
VCR	0	0	1	2
IM	3	10	3	7
放射線	5	17	5	12

表11. 各臓器の病変に対する症状の出現率(%)

	二次調査	全症例
骨	56	51
中枢神経	62	68
内分泌	85	88
循環器	58	67
呼吸器	56	56
腎・後腹膜	62	61
消化器	0	0

図 12. 症例毎の病変の重なり

症例No.	16	18	21	25	7	28	38	20	29	35	39	31	42	30	34	9	12	2	3	23	17	27	24	1	13	8	32	33	4	26	6	10	11	19	37	14	40	41	22	5	36	15				
骨	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
中枢神経	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																						■	■	■	■	■				
循環器	■	■	■	■	■	■	■											■	■	■																			■	■	■				■	
腎後腹膜	■	■	■	■	■	■							■	■				■			■	■	■	■														■	■		■			■		
皮膚	■											■	■	■	■				■			■	■	■	■	■	■	■	■									■		■					■	
内分泌	■	■	■	■				■	■	■	■	■						■	■		■	■				■													■				■			
呼吸器		■	■		■			■	■											■					■							■	■													
消化器		■		■	■																					■																		■		

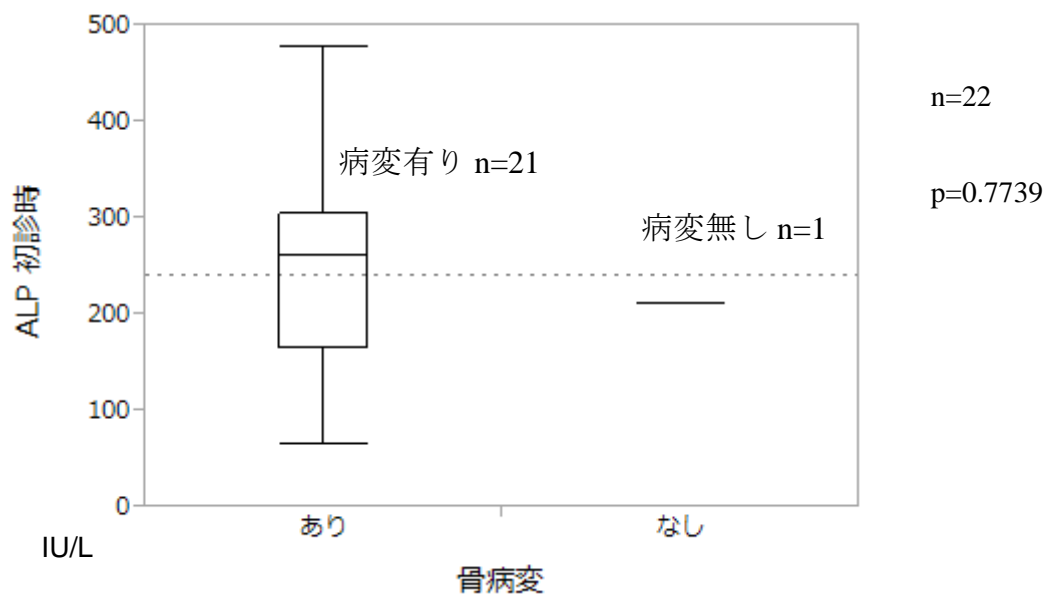
4-2-4. 血液検査所見

初診時の血液検査データが判明している 22 症例について骨病変・骨症状の有無によるアルカリフォスファターゼ(Alkaline Phosphatase : ALP)の値の差を検討したところ、骨病変や骨症状の有無では ALP に有意な差は認められなかった(表 12, 図 13)。

表12. 骨病変、骨症状の有無によるALPの値の差

	症例数	平均値(IU/L)
全症例	22	242
骨病変あり	21	244
骨病変なし	1	211
骨症状あり	11	220
骨症状なし	11	263

骨病変の有無による ALP の差についての解析 (n=22)



骨症状の有無による ALP の差についての解析 (n=22)

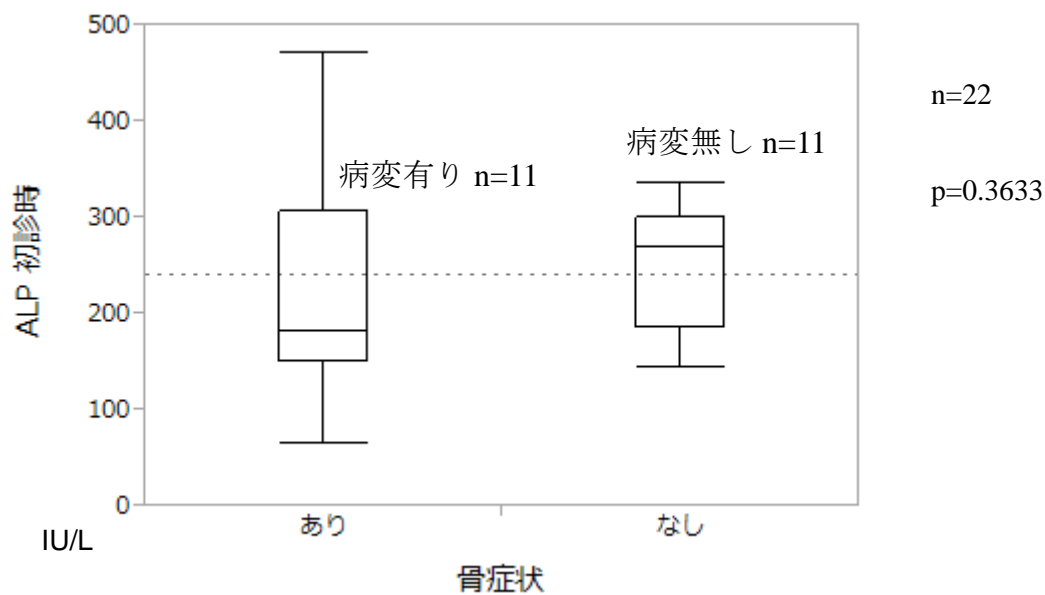


図 13. 骨病変、骨症状の有無による ALP の値の差

上図：骨病変の有無による ALP の差についての解析(n=22)

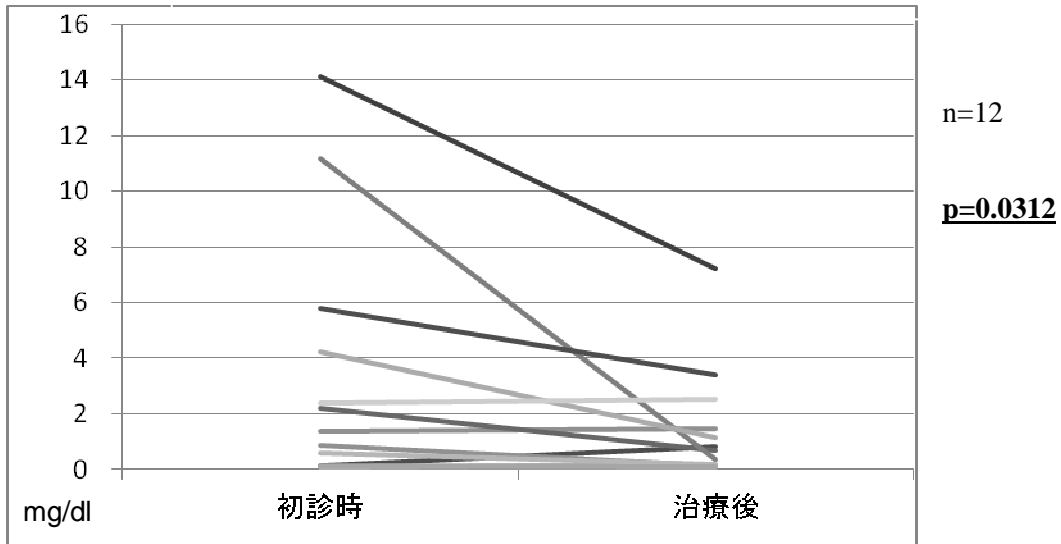
下図：骨症状の有無による ALP の差についての解析(n=22)

また、症状や画像検査所見などの改善を示したうち、治療前後の血液データが確認できた症例に対して血液データを比較したところ、CRP は治療後に有意に低下していたが ALP に関しては治療前後で有意な差は認められなかった(表 13, 図 14)。

表13. 治療前後の血液データ (平均値)

	症例数	治療前	治療後
CRP (mg/dl)	12	3.59	1.52
ALP (IU/L)	11	235	222

治療前後での CRP の差についての解析 (n=12)



治療前後での ALP の差についての解析 (n=11)

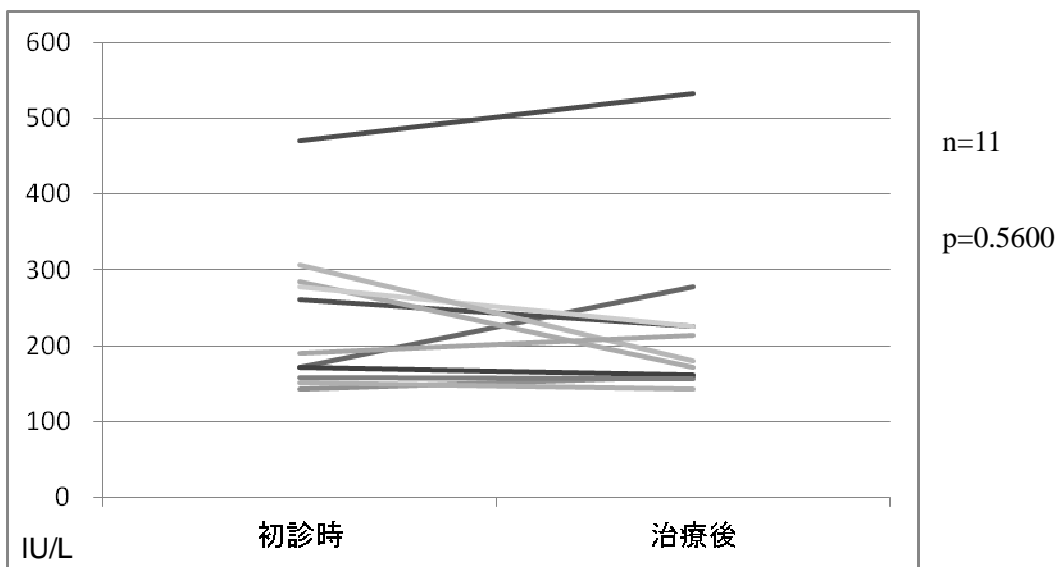


図 14. 治療前後の血液データ

上図：治療前後での CRP の差についての解析(n=12)

下図：治療前後での ALP の差についての解析(n=11)

4-2-5. 生存解析

二次調査症例、および既報から情報を得た 13 症例を加えた全症例を対象に、OS について Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

二次調査を行った症例では、中枢神経病変を有する症例(図 15 上図、 $p=0.0005$)、循環器病変を有する症例(図 16 上図、 $p=0.0219$)、消化器病変を有する症例において(図 17 上図、 $p=0.0038$)、有意に生命予後が悪かった。また、骨病変を有する症例は骨病変を有さない症例と比較して有意に生命予後が良かった(図 18 上図、 $p=0.0144$)。さらに、初発年齢が 50 歳以上の症例では 50 歳未満の症例に比べて有意に生命予後が悪かった。(図 19 上図、 $p=0.0007$)。

性別($p=0.4059$)、LCH 合併の有無($p=0.6841$)、IFN α による治療の有無($p=0.2154$)、ステロイドによる治療の有無($p=0.6054$)、その他の抗癌剤の投与の有無($p=0.3302$)、放射線照射の有無($p=0.4111$)では予後に有意な差は見られなかった。

また、ビスフォスフォネートは炎症性サイトカインを抑制し、かつ抗マクロファージ作用を有しており ECD に対して有効とする報告もあるが[65]、今回の二次調査症例でビスフォスフォネートの使用していた症例とそれ以外の症例の間に生命予後の差は見られなかった($p=0.239$)。さらに、疼痛管理を要する骨症状を呈する症例は症状が激烈であり、予後にも影響するのではないかと考え解

析を行ったが、強オピオイド鎮痛薬を使用していた症例と使用していない症例の2群間で生命予後に有意な差は無かった($p=0.1991$)。

さらに既報から情報を得た13症例を加えた全42症例を対象に同様に解析を行ったところ、中枢神経病変を有する症例(図15下図、 $p=0.0048$)、循環器病変を有する症例(図16下図、 $p=0.0005$)、消化器病変を有する症例(図17下図、 $p=0.0215$)において有意に生命予後が悪かった。既報にて中枢神経病変を有する症例は予後が悪いとする報告があるが[31]、本調査はこれを裏付ける結果となった。一方で、骨病変を有する症例は骨病変を有さない症例と比較して有意に生命予後が良かった(図18下図、 $p=0.0004$)。初発年齢が50歳以上の症例では50歳未満の症例に比べて有意に生命予後が悪かった。(図19下図、 $p<0.0001$)。

性別($p=0.7364$)、LCH合併の有無(0.556)、IFN α による治療の有無($p=0.2669$)、副腎皮質ステロイドによる治療の有無($p=0.7604$)、その他の抗癌剤の投与の有無($p=0.3402$)、放射線照射の有無($p=0.3486$)では予後に有意な差は見られなかった。また、*BRAF*変異の検査が行われていたのが2例のみであったため、変異の有無による生命予後の解析は今後症例を集積したのちに行うものとした。

中枢神経病変の有無による生存の差

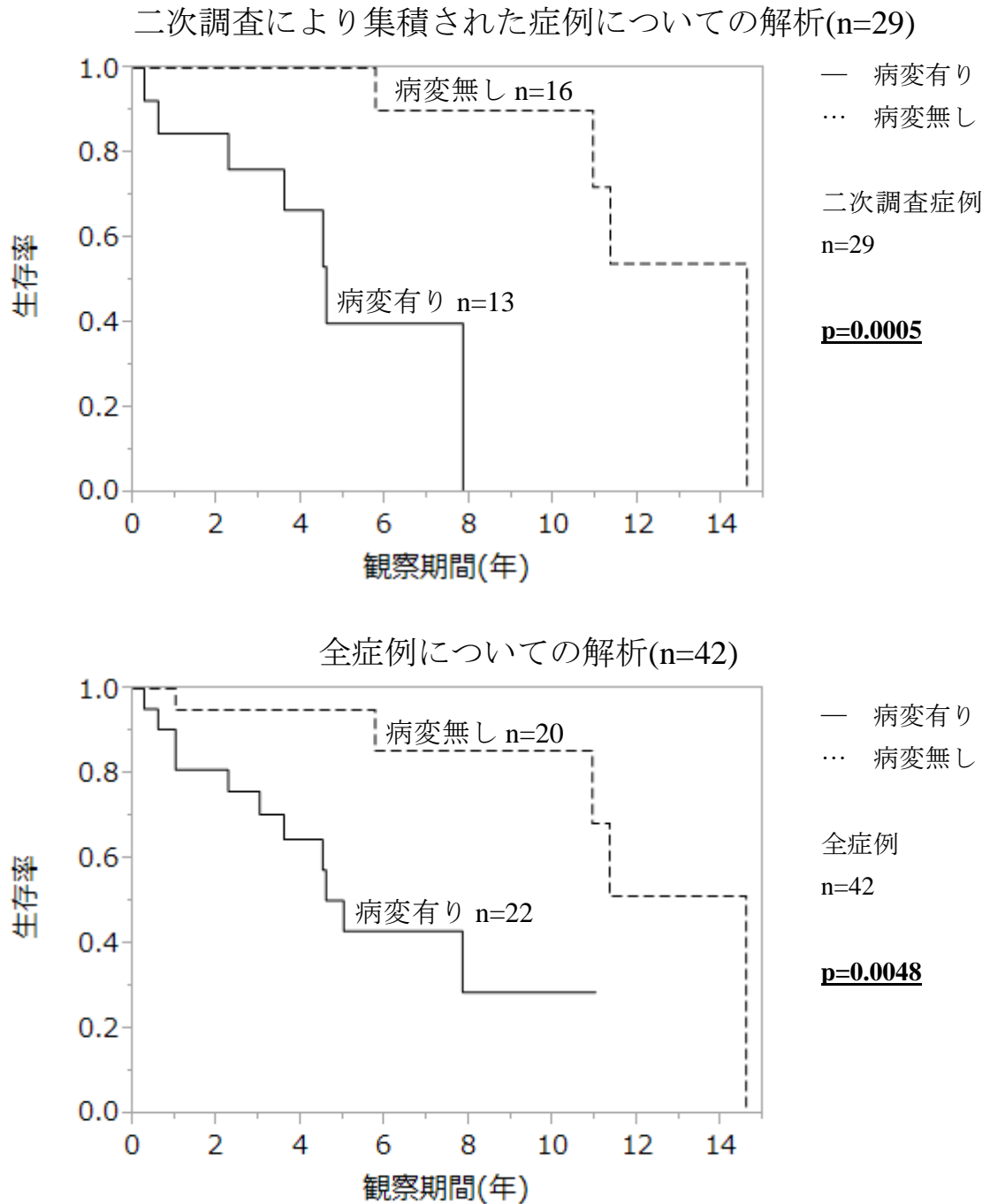


図 15. Kaplan-Meier 曲線(Survival Rate) : 中枢神経病変の有無による生存の差
 上図 : 二次調査により集積された症例についての解析(n=29)
 下図 : 全症例についての解析(n=42)

循環器病変の有無による生存の差

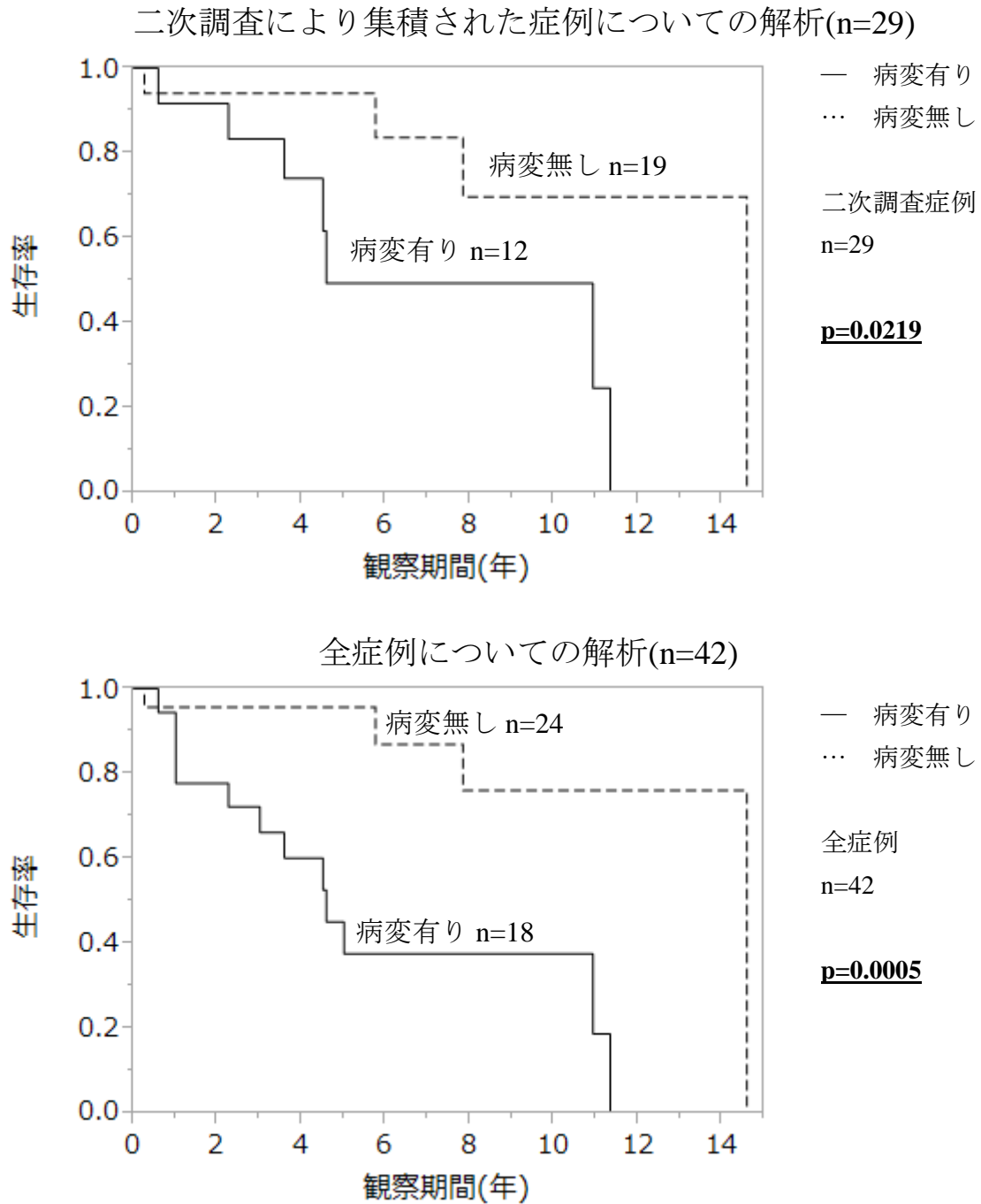
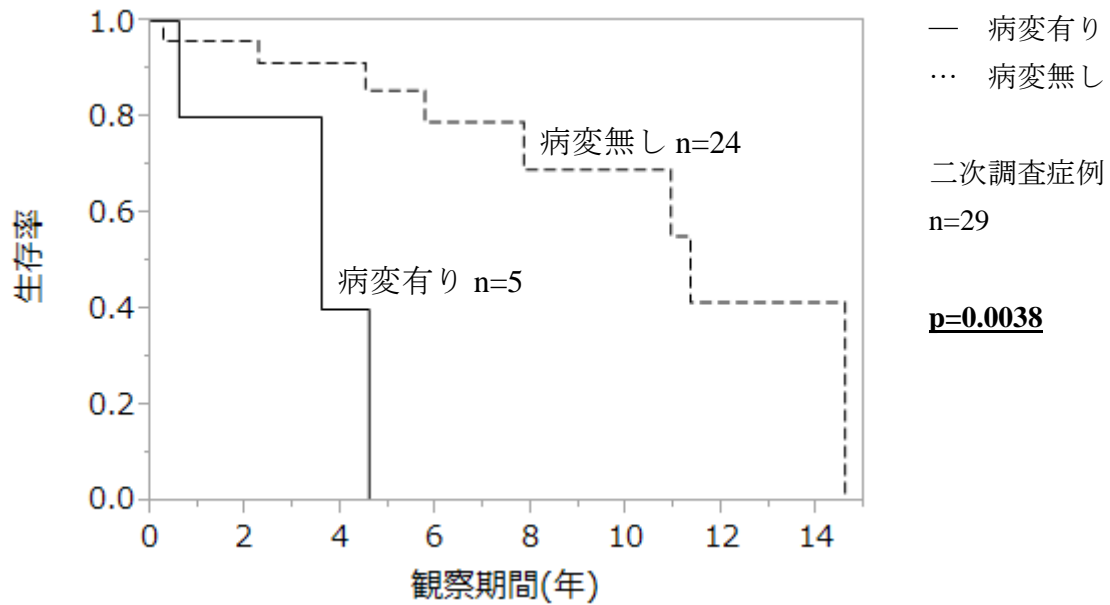


図 16. Kaplan-Meier 曲線(Survival Rate) : 循環器病変の有無による生存の差
 上図 : 二次調査により集積された症例についての解析(n=29)
 下図 : 全症例についての解析(n=42)

消化器病変の有無による生存の差

二次調査により集積された症例についての解析(n=29)



全症例についての解析(n=42)

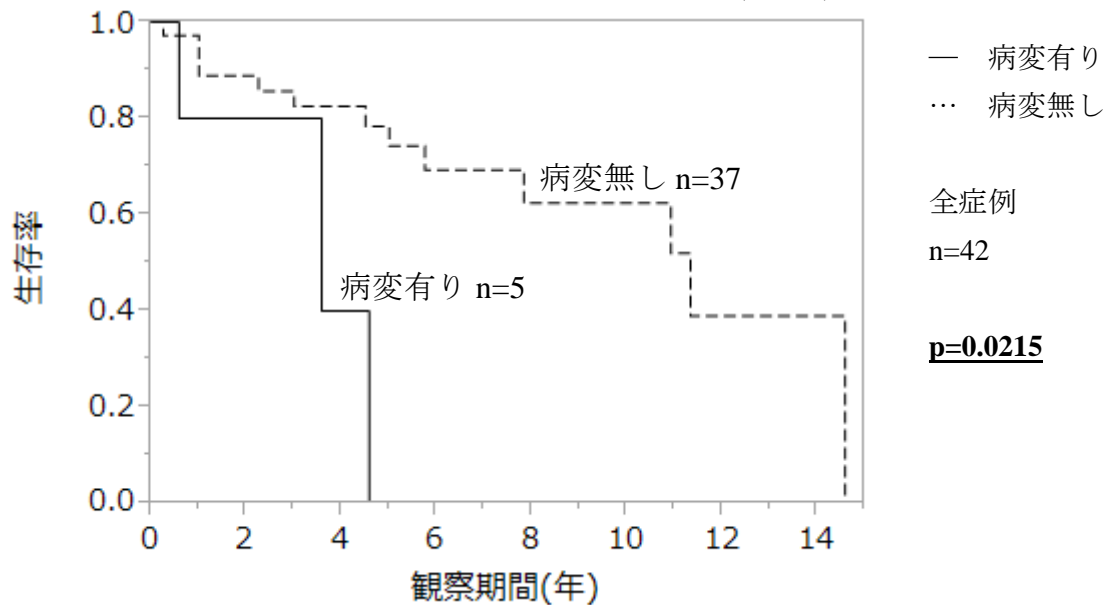


図 17. Kaplan-Meier 曲線(Survival Rate) : 消化器病変の有無による生存の差
上図 : 二次調査により集積された症例についての解析(n=29)
下図 : 全症例についての解析(n=42)

骨病変の有無による生存の差

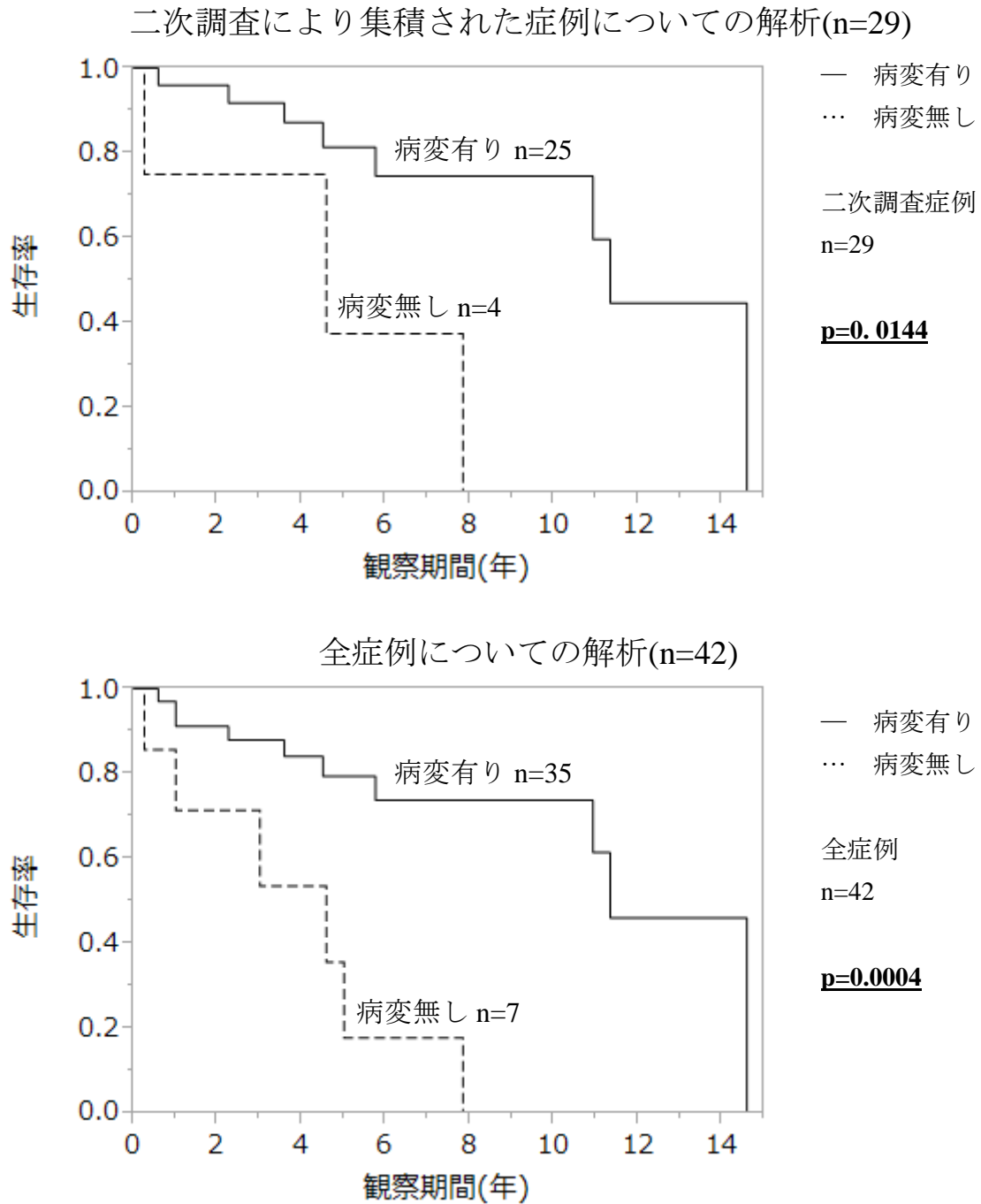


図 18. Kaplan-Meier 曲線(Survival Rate) : 骨病変の有無による生存の差
上図 : 二次調査により集積された症例についての解析(n=29)
下図 : 全症例についての解析(n=42)

初発年齢による生存の差

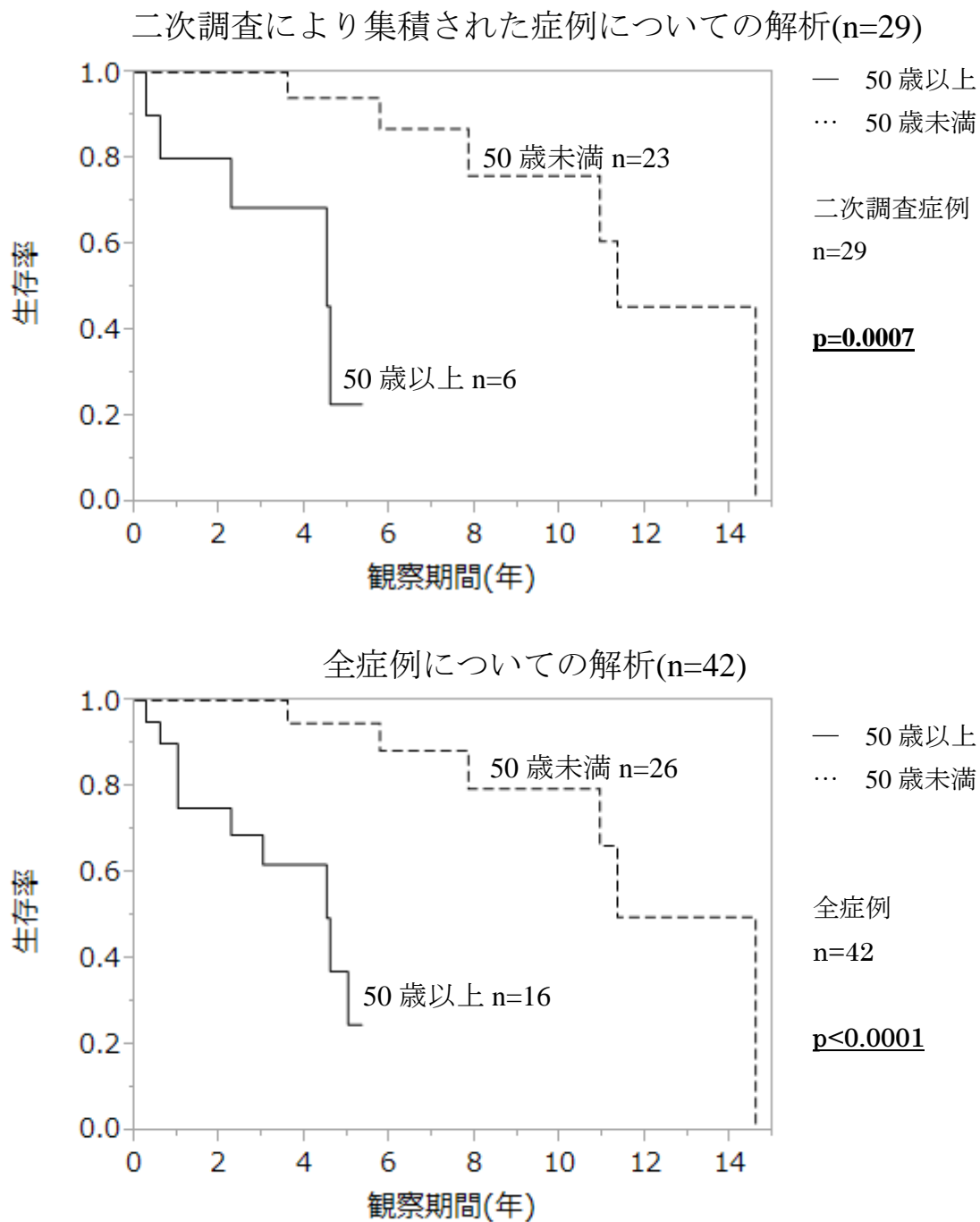


図 19. Kaplan-Meier 曲線(Survival Rate) : 初発年齢による生存の差
 上図 : 二次調査により集積された症例についての解析(n=29)
 下図 : 全症例についての解析(n=42)

4-2-6. 生存・死亡に関する単変量、多変量解析

単変量解析の結果、生命予後に負の影響を与える因子として「中枢神経病変を有すること」「循環器病変を有すること」「消化器病変を有すること」「初発年齢が50歳以上であること」が抽出された。また、正の影響を与える因子として「骨病変を有すること」が抽出された。

そこで、これらの因子に対してCox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、全生存率に対して影響を及ぼす因子を検討した。因子の選択は後ろ向きステップワイズ法を用いた。その結果「初発年齢が50歳以上であること」「循環器病変を有すること」の二つの因子が抽出され、いずれも全生存率に対して有意な影響を持つことが判明した(表14)。

表14. 生命予後に影響を与える因子

	単変量解析	多変量解析	
	P 値	Hazard Ratio (*95CI)	P値
初発年齢>50	<0.0001	12.756 (1.549 – 105.08)	0.018
骨病変	0.0004		
中枢神経病変	0.0048		
循環器病変	0.0005	4.517 (1.177 – 17.33)	0.028
消化器病変	0.0215		

*95CI : 95% confidence interval

多変量解析では「循環器病変を有すること」「初発年齢が 50 歳以上であること」の二つの因子のみが独立したものとして抽出された。これは単変量解析で有意とされた因子の間に重なりがあったためであると考え、「初発年齢」「骨病変の有無」「中枢神経病変の有無」「循環器病変の有無」「消化器病変の有無」の 5 因子に対し χ^2 乗検定により独立性の検定を行った。その結果、「中枢神経病変」を有する症例においては「初発年齢が 50 歳以上」「循環器病変を有する」を満たす割合が有意に高く(それぞれ $p=0.0293$ 、 0.0043)、これによりみかけ上予後が悪いのではないかと考えた(表 15、図 20)。

また、骨病変を有する 35 症例は平均年齢が 49.59 歳、骨病変を有さない 7 症例は 55.44 歳と、骨病変を有する症例において 6 歳ほど若くなっており統計学的な有意差は見られなかったものの解析に影響を与えた可能性が考えられた。

さらに、消化器病変を有する 5 症例のうち 4 症例が循環器病変を有しており、有意差は見られないものの解析に影響したと考えられた。

表 15. χ^2 二乗検定による独立性の検定

	初発年齢 >50	骨病変	中枢神経病変	循環器病変	消化器病変
初発年齢>50		0.1671	<u>0.0293</u>	<u>0.0323</u>	0.5548
骨病変	—		0.2690	0.4028	0.8313
中枢神経病変	—	—		<u>0.0043</u>	0.1877
循環器病変	—	—	—		0.0738
消化器病変	—	—	—	—	

χ^2 二乗検定による独立性の検定

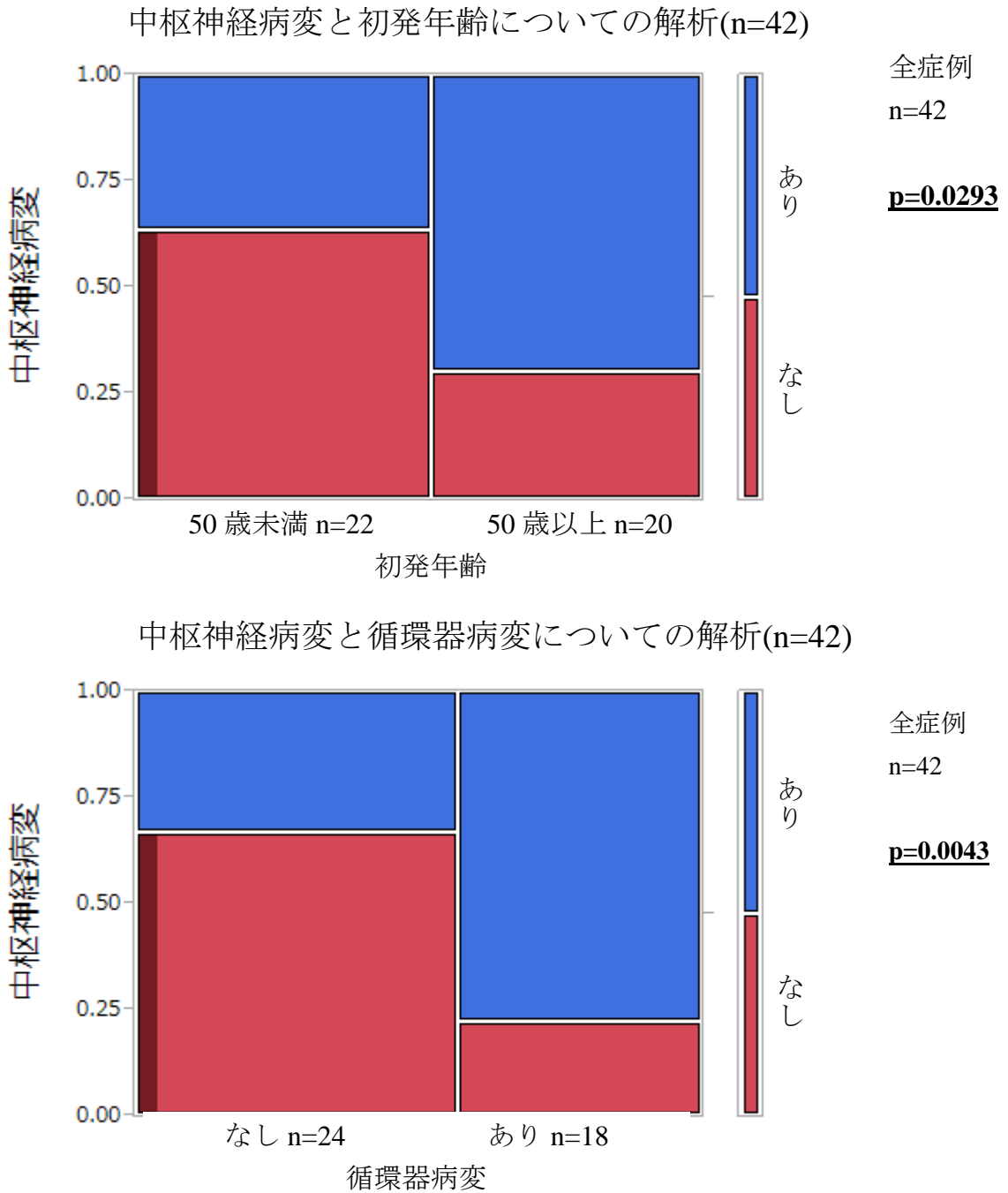


図 20. χ^2 二乗検定による独立性の検定

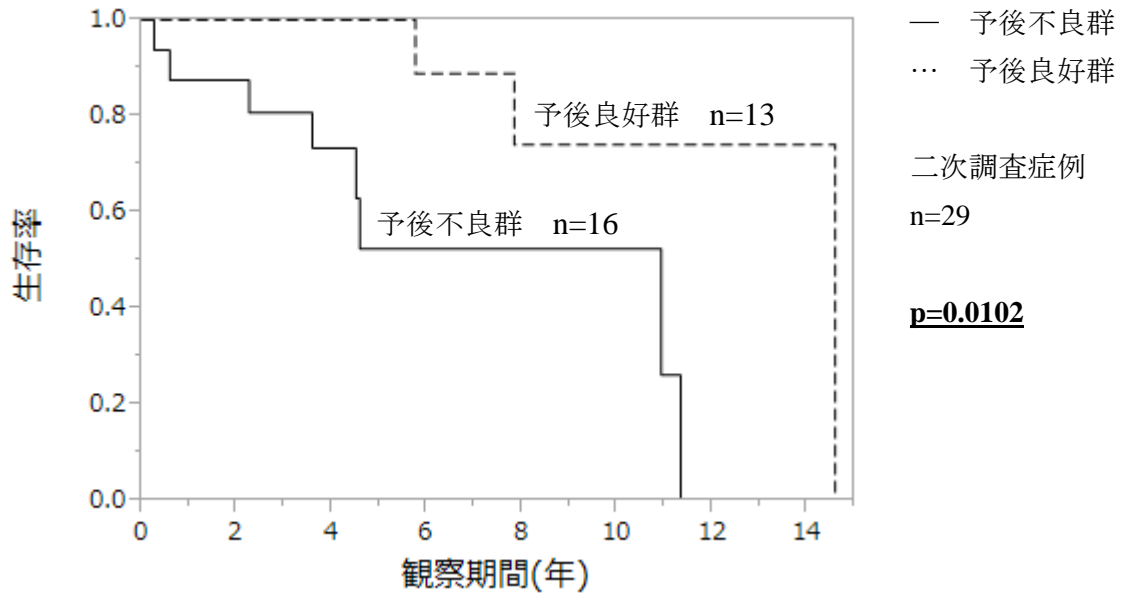
上図：中枢神経病変と初発年齢についての解析(n=42)

下図：中枢神経病変と循環器病変についての解析(n=42)

これらの結果を踏まえ、「初発年齢が 50 歳以上であること」「循環器病変を有すること」のうち一つ以上を満たす場合を予後不良群、どちらも満たさない場合を予後良好群とし、両群で生命予後の差を比較したところ、二次調査症例及び全症例について、予後不良群は予後良好群に比べて有意に生命予後が悪かった(図 21、それぞれ $p=0.0102, 0.0010$)。

予後良好群・不良群の2群による生存の差

二次調査により集積された症例についての解析(n=29)



全症例についての解析(n=42)

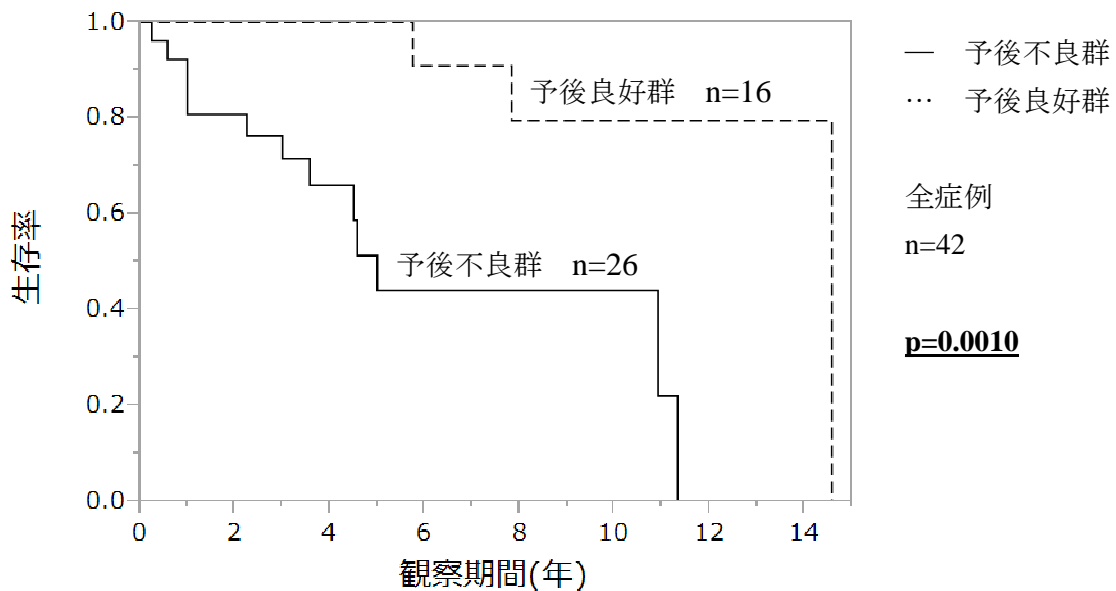


図 21. Kaplan-Meier 曲線(Survival Rate) : 予後良好群・不良群の2群による生存の差

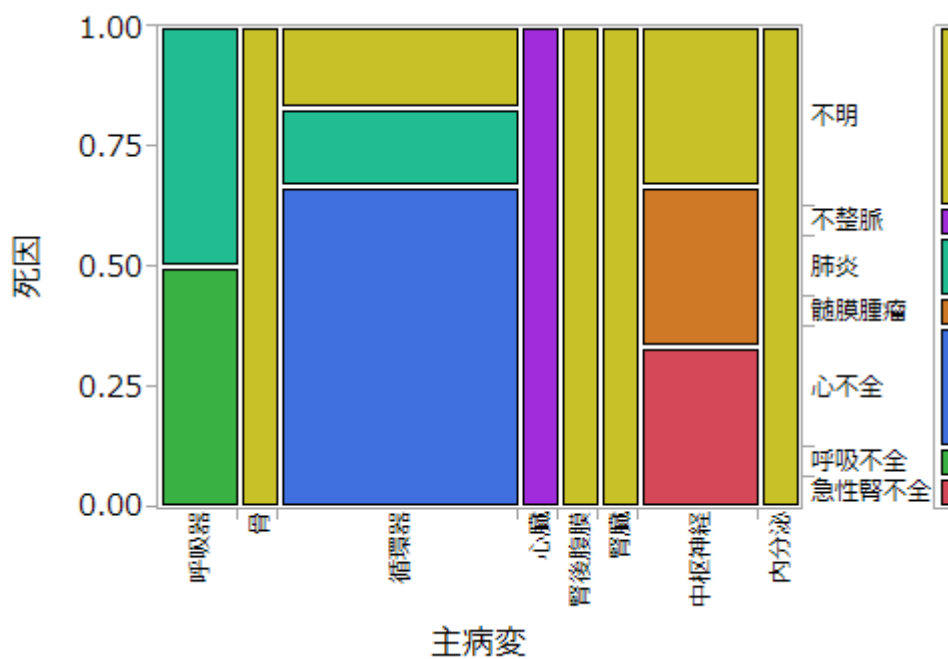
上図 : 二次調査により集積された症例についての解析(n=29)

下図 : 全症例についての解析(n=42)

4-2-7. 主病変と死因の関係についての解析

調査時点で既に死亡していた 16 症例を対象に、ECD の主病変と死因の関係について検討したところ、循環器病変を主病変とする 6 例中 4 例(67%)が心不全で死亡していた。また、呼吸器病変を主病変とする 2 例中 1 例(50%)は呼吸不全、もう 1 例は肺炎にて死亡していた(図 22)。

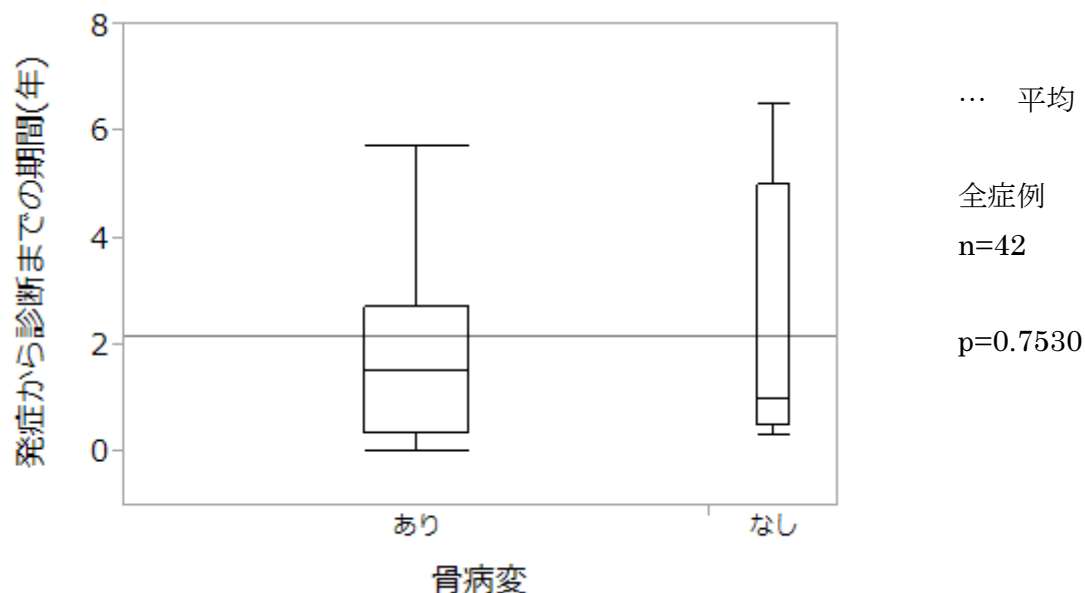
図 22. 主病変と死因



4-2-8. 診断までの期間に関する解析

単変量解析において、骨病変は病変のある症例の方がより生命予後が良いという他の病変とは対照的な結果となった。そこで、骨病変が存在する方が早期に症状が出現して発症から受診や診断までの時間が短縮されるのではないかと考えた。この仮説を確かめるために、目的変数を発症から診断までの期間、説明変数を骨病変の有無として二変量の間係をt検定により検討したが、骨病変の有無による発症から受診までの期間に有意な差はなかった($p=0.7530$)(図 23)。

図 23. 骨病変の有無による発症から受診までの期間の検討



4-3. 遺伝子変異検索について

4-3-1. 当院に保存された ECD 症例の検体

本調査にて保存検体が確認された ECD 症例は 11 例である。このうち東京大学医学部附属病院病理部に保存されており、かつ研究へ同意が得られたものは以下の通りである(表 16)。これらの ECD 検体 4 例のホルマリン固定パラフィン包埋検体(Formalin-Fixed Paraffin-Embedded ; 以下 FFPE 検体)より DNA 抽出を行った。

このうち、患者 C については乳房生検検体(他院借用検体のため当院保存なし)にて BRAF V600E 陽性が確認されている。

表 16. 当院の ECD 症例保存検体

症例	検体 No.	検体
A	1	大腿骨生検
B	2	顔面皮膚生検
	3	顔面皮膚生検
C	4	左前腕皮膚生検
	5	上顎骨生検
D	6	剖検例

4-3-2. シーケンスによる塩基配列の検出

患者 C の検体 No.4 より抽出された DNA のシーケンスにより得られた塩基配列を以下に示す(図 24)。シーケンスの結果、BRAF V600E 変異は陰性であった。ECD 病変の細胞比率が低いことによる偽陰性の可能性を疑い、アリル特異的 PCR により遺伝子変異を検出することにした。

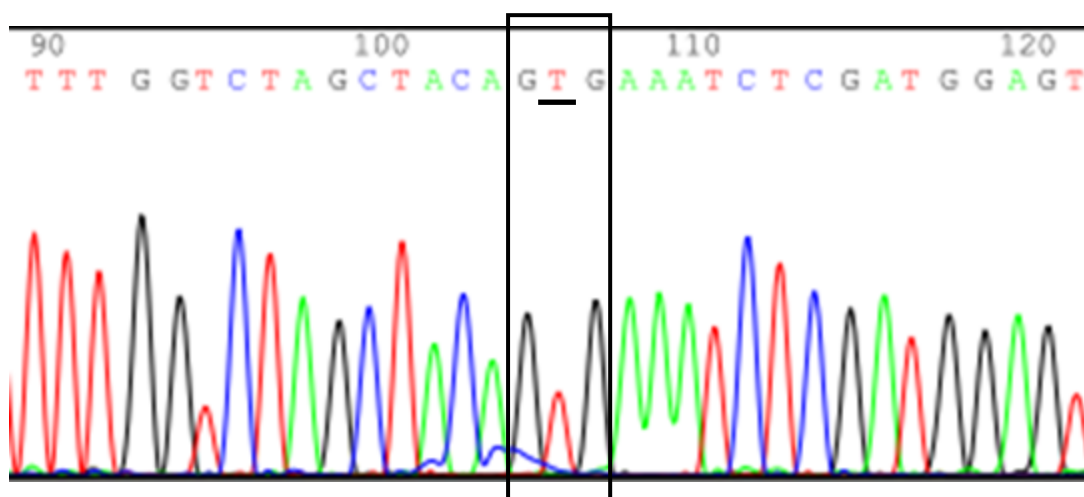
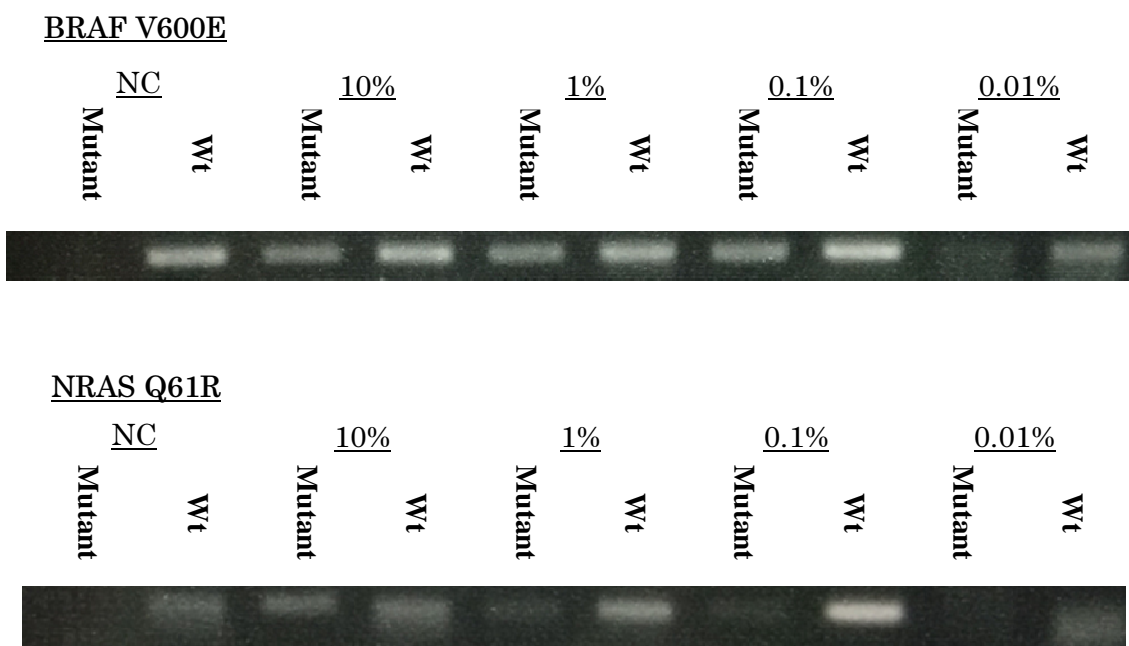


図 24. 患者検体における BRAF V600E 変異部位のシーケンス
囲んだ部分が BRAF 蛋白の 600 番目のアミノ酸をコードする塩基。BRAF V600E 変異では下線を引いた部分のチミン(T)がアデニン(A)へと置換され、「バリン(V):GTG」が「グルタミン酸(E):GAG」となる。

4-3-3. アリル特異的 PCR による遺伝子変異の検出

BRAF V600E 及び NRAS Q61R それぞれのポジティブコントロール DNA の希釈系列を作成し、遺伝子変異の検出感度を確認した。その結果、BRAF V600E 及び NRAS Q61R 共に 0.1% まで変異を検出できることが確認できた(図 25)。

図 25. BRAF V600E 変異及び NRAS Q61R 変異の検出感度の検討



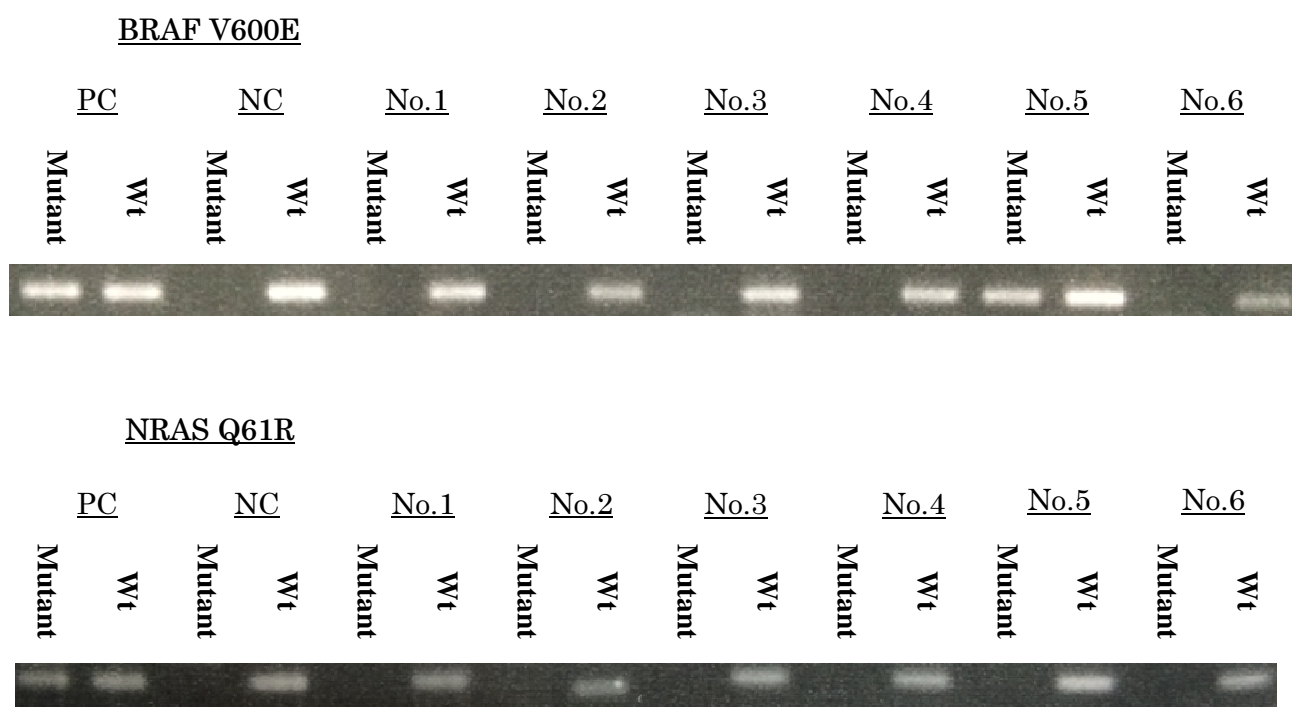
4-3-4. 患者検体を利用した遺伝子変異の検索

患者 FFPE 検体から抽出した DNA を鋳型として BRAF V600E、NRAS Q61R 遺伝子変異を検索した結果を示す(表 17、図 26)。BRAF V600E 変異陽性は 1 患者 1 検体において陽性であり、残りの 3 例は陰性であった。NRAS Q61R 変異は全ての症例で陰性であった。

表 17. 当院の ECD 症例の遺伝子変異

症例	検体 No.	検体	BRAF V600E 変異	NRAS Q61R 変異
A	1	大腿骨生検	—	—
B	2	顔面皮膚生検	—	—
	3	顔面皮膚生検	—	—
C	4	左前腕皮膚生検	—	—
	5	上顎骨生検	+	—
D	6	右心房	—	—

図 26. 患者検体の BRAF V600E 変異及び NRAS Q61R 変異の検出



5. 考察

5-1. 今回の疫学調査について

ECD は非ランゲルハンス細胞性の組織球が骨組織をはじめとして全身の臓器に浸潤する組織球症の 1 型である。稀な疾患のためこれまで本邦ではまとまった調査が行われておらず、症例数や年齢分布などの基本的な情報さえも明らかでなかった。国内ではこれまでに英文・和文合わせて 25 人の ECD 患者について 30 の報告がなされているが、大規模な全国調査を行ったのは本研究が初めてである。今回、全国の施設を対象に調査を行うことで、71 例と本邦における ECD 症例の概数を明らかにすることができた。先ほどの報告数と照らし合わせると、約 3 分の 2 が未報告であった。また、既報には剖検にて診断がついた症例も散見されており、これらのことから ECD 症例は現在 500 例程度しか報告されていないが、実際の患者数はこれよりもはるかに多いことが予想された。

また、今回の疫学調査の一次調査の回答率は 52%、さらに二次調査まで進んだのは 71 例中 29 例(41%)であり、二次調査については現在も症例集積中である。本邦における疫学調査の参加率は 6 割程度とされているが[66]、本研究と同様に特定の疾患を対象とした、過去の全国疫学調査での回答率は 3 割から 7 割とその幅は広い[67][68][69][70]。このことから、本研究の回収率は決して低くはなく、

本邦における ECD 診療の実態を推測することは十分可能であると考えた。

本研究は国内で最初に行われた大規模な調査研究であるが、海外においてはより調査研究が進んでおり、2014 年には Diamond らが国際雑誌 *blood* にその研究結果を報告している[2]。本考察ではこの論文を元に、海外での研究結果との比較を行いつつ検討を行う。

5-2. ECD の疫学

過去の疫学調査から ECD は主に 40 代～80 代で発症し、男女比は 1～3 : 1 とする報告が多く[5][3]、Diamond らの報告でも 40～70 歳での診断が多くを占め、男性が 73%を占めるとしている[2]。本調査でも症例の年齢中央値は 40 代であり、患者の 75%は 40 代から 60 代が占めており、また男女比は 1.2 : 1 と概ねこれを裏付ける結果であった。小児 ECD は非常にまれとされており、本邦においても初発年齢が 10 代であったのは 1 例のみであった。LCH との合併は Diamond らの報告においては約 12%とされているが、本調査でも 5%程度と少数に留まっている。確定診断がつくまで時間がかかることは珍しくなく、初発から確定診断までの期間は数ヶ月から 10 年以上まで幅があるとされているが[2]、本調査では平均して 1 年 10 ヶ月程度と比較的短くなっている。また、これまで ECD の予後は不良とされていたが[22][30]、Diamond らの報告によれば、著者らの印象で

は近年は改善してきているとされている[2]。本研究における ECD 患者の 5 年生存率は二次調査症例で 75%、全症例では 68%と既報と比較して優れている。二次調査症例及び全症例の 8 割程度が 2000 年以降に診断された比較的新しい症例であり、このことから近年の ECD 症例では予後が改善してきているという彼らの印象を数値として裏付けることが出来たと考えた。

5-3. ECD の症状及び所見

ECD の症状及び所見は非常に多岐にわたる。Diamond らの報告によればほぼ全ての臓器が ECD の浸潤を受けるが、中でも多い臓器として骨、後腹膜臓器、眼窩、循環器系、呼吸器、神経系、内分泌系が挙げられている[2]。また、症状の出現頻度としては、中枢神経症状が約 50%、骨痛が約 50%、黄色腫が 30%弱、眼球突出が 30%弱、尿崩症が約 25%に見られるとされている。本研究では、浸潤が多くみられた順番に骨、中枢神経、循環器、腎後腹膜臓器、皮膚・軟部組織、呼吸器、消化器となっており、また症状の出現頻度も中枢神経症状が 38%、骨痛が約 43%、黄色腫が 40%、眼球突出が 7%、尿崩症が 28%と眼球突出症状が本邦において少ない以外は Diamond らの報告と大きな差は見られない。眼球突出をきたす疾患として甲状腺機能亢進症が挙げられるが、こちらも日本人においては眼球突出症状は比較的少ないとされている。ECD における眼球突出は眼

窩内腫瘍によるものが多いが、甲状腺機能亢進症では外眼筋の炎症による肥厚が原因であり、関連性は現時点では不明である。

臓器毎に症状・所見を見てみると、Diamond らの報告においては骨病変はほぼ必発であるが、骨痛症状は 50%程度にしか見られないとされている[2]。本調査でも骨病変は 8 割以上の症例に見られたものの、骨痛が見られたのは半数程度であった。また病変は主に長幹骨に見られるとされているが、本調査でも骨画像所見のデータが得られた 26 例中 25 例において、上腕骨・橈骨・尺骨・大腿骨・脛骨・腓骨への病変の浸潤が見られていた。1 例のみ、肩甲骨へ浸潤があり、長幹骨への浸潤が見られなかったが、この症例は病理組織診断にて CD68 陽性、CD1a 陰性を満たしたため ECD と診断された。

循環器病変は高頻度に見られるものの、多くの場合無症状で画像診断により発見されることが多いとされているが[2]、本調査でも循環器病変に対する症状の出現頻度は 6 割程度であった。心血管周囲浸潤は Diamond らの報告では 2/3 の患者に、心膜病変は 40~45%の患者に見られるとされているが、本邦では循環器浸潤をきたした症例が 42 例中 18 例(43%)であり、そのうち心血管周囲浸潤は 42 症例中 3 例(7.1%)に、心膜病変は 42 例中 7 例(16.7%)にしか見られなかった。一方で、弁膜疾患や伝導障害はまれとされている通り、本調査でも僧帽弁閉鎖不全症が 1 例認めた外に、頻脈 1 例、徐脈 1 例、その他心電図異常が 1 例、合

計して 42 例中 3 例(7.1%)に認めるのみであった。

また、呼吸器病変については、Diamond らの報告では半数程度に小葉中隔の肥厚やすりガラス陰影等の画像所見を認めるものの、咳漱や呼吸困難症状はまれとされている[2]。本調査では呼吸器病変をきたした症例は 42 例中 9 例(21%)のみであり、そのうち画像所見が有意であったものは 42 例中 5 例(12%)、Hugh-Jones 分類でⅢ度以上の呼吸困難を認めた症例は 42 例中 4 例(9.5%)のみであった。このように本調査では循環器病変、呼吸器病変の割合がやや低く、特に画像所見の出現率が低くなっていた。

中枢神経への ECD の浸潤率は Diamond らの報告においては 25~50%程度とされており、眼症状は 25%以下である。本調査でも約半数に中枢神経への浸潤が見られており、また眼症状がみられたのも 42 例中 7 例(16.7%)であった。眼症状を呈した症例数は少ないものの、眼球突出などの比較的軽度のものから視力低下や失明に至る重症のものまで症状の幅が広く、注意深く観察する必要があると考えられた。

内分泌症状としては、Diamond らの報告では尿崩症が最多で 25%程度に見られるとされているほか、高プロラクチン血症、ゴナドトロピン分泌低下症、テストステロン低下症などが挙げられている[2]。本調査でも尿崩症をきたしたのは 42 例中 11 例(26%)とほぼ同等であったほか、甲状腺機能低下症、汎下垂体機

能低下症などが見られていた。甲状腺機能低下症が見られた2例のうち1例は特発性甲状腺機能低下症として治療されていたものが後方視的にECDの一症状であったと判明した症例であり、もう一例においてもECDの初期症状を見ていたものである可能性があると考えられた。

腎・後腹膜病変については、Diamondらの報告では画像上、後腹膜組織周囲への浸潤が30%弱に見られるとされており、本調査でも42例中9例(21%)に同様の所見が見られていた。

ECD症例の血液検査に関しては、炎症反応が上昇する以外には特徴的な所見は分かっていない。今回の調査でも、骨病変・骨症状の有無や治療前後でのALPの有意な変化は見られず、病変のマーカーや治療効果の指標にはならないと考えられた。CRPについては、Diamondらの報告では診断時に約80%の患者で上昇を認めており、治療効果のモニタリングに有用であるとされている(Grade D1)[2]。本研究では、症状や画像所見などの改善を示した症例においては治療前後で有意に低下するという結果であったが、個々の症例を見てみると一定の治療効果があったにも関わらずCRPは変化が見られない、もしくは上昇している症例もみられており、治療効果を判断する指標の一つになりうるものの、現時点では参考程度に留めるべきと考えられた。

5-4. ECD の治療方針

ECD の治療については IFN α やベムラフェニブを使用することが推奨され、世界的にも意見が一致してきている[2][32]。Diamond らの報告によれば、第一選択薬としては IFN- α 3mIU 皮下注射を週 3 回、高用量治療として 6-9mIU 皮下注射を週 3 回(Grade of recommendation; Grade C2)、または PEG-IFN α 135 μ g 皮下注射を週 1 回、高用量治療として 180 μ g 皮下注射を週 1 回(Grade C2)、またはアナキンラ 100mg 皮下注射を 1 日 1 回(Grade C1)が挙げられている。これらに加え、第二選択薬としてクラドリビン(Grade C1)、インフリキシマブ(Grade C1)、イマチニブ(Grade C0)などが挙げられ、さらに分子標的薬ベムラフェニブやトシリズマブ、その他にラパマイシン・プレドニゾン併用療法などの臨床研究も進行中である。特にベムラフェニブは BRAF V600E 変異陽性例に対して劇的な効果が期待できると報告されている[2]。

本調査では、二次調査症例において IFN α によって症状の改善、病変の縮小などの一定の反応は見られたものの(7 例中 6 例、86%)、統計上の治療による生命予後の改善は見られなかった。IFN α は副作用も多く、本調査でも 1 例が副作用のため開始後 1 週間程度で中止を余儀なくされており、二次調査症例で 7 例、全症例でも 9 例と使用例が 2 割程度にとどまっている。これは十分な症例数とは言えず、有意差がみられなかった原因と考えられた。今後の症例数の蓄積

と更なる観察期間を要する。また本研究の限界として、観察期間は IFN α 使用開始ではなく初発を起点としていることも解析に影響を与えたと考えられ、今後の前向き試験などより適切な形での検討が必要と考えられる。

これら以外に本邦では ECD に対して副腎皮質ステロイドや放射線治療などが使用されていたが、双方とも Diamond らの報告で効果は一時的、限定的とされているように、副腎皮質ステロイド(20 例中 13 例、65%)、放射線治療(5 例中 5 例、100%)共に一定の症状改善効果は示したものの、生命予後の改善にはつながらなかった。しかし、第一選択薬のうちアナキンラは本邦では未承認であり、IFN α や PEG-IFN α も ECD に対しての保険適応が無い。これらの国内の事情や、副作用などを考慮すれば、年齢や ECD の症状の程度、進行速度に合わせてステロイドや放射線治療なども選択肢として検討する余地は十分にあると思われる。

Diamond らの報告では、ECD をその臨床症状によって「症候性」「無症候性」に分類し、さらに「症候性 ECD」を「中枢神経病変を有するもの」「循環器病変を有するもの」「後腹膜臓器病変を有するもの」「眼窩・頭顔病変を有するもの」「内分泌病変を有するもの」「呼吸器病変を有するもの」「全身性のもの」などの亜分類に分けることを提唱している。また、類似疾患である LCH では、病変が 1 臓器に限定されている Single system LCH、多臓器病変が存在する Multisystem LCH と病変の数で分類がなされ、さらに後者を「Risk Organ」である骨髄、肝臓、

脾臓、肺への浸潤の有無で分類しており、これによる予後の分類や治療法の選択が提唱されている[71][72][73]。これに倣って、ECD についても病変数やリスク臓器などによる分類を行い、その重症度分類を治療のガイドラインに反映させることが個々の症例に適した治療を行うために有用なのではないかと考えた。本調査では初発時の年齢が 50 歳以上であることと循環器病変を有することが予後不良因子として抽出されたが、今後、さらなる症例の集積と *BRAF* を含めた遺伝子変異の検索を行い、ECD 症例の予後に影響を与える因子を見出していく予定である。

ECD のマネージメントについては、Diamond らの報告では全症例に対して胸腹骨盤 CT、全身のポジトロン断層法(positron emission tomography ; PET)、頭部造影 MRI、心臓 MRI を行うべきであるとされている[2]。その後も PET は 3~6 か月毎に、その他臓器特異的な画像検査についても治療導入期には 3 か月毎、安定化すれば 6 か月毎に行うべきとしている。これらは病勢が安定化すれば間隔を広げることは可能であり、逆に病勢の進行や血液検査所見に変化があればより短い期間で検査を行うべきとされている(Grade C2) [2]。しかし、本邦では保険適応の問題もあり、高額な画像検査を頻繁に繰り返すことは難しいと考えられる。本研究では各臓器の病変に対する症状の出現率を調べているが(表 11)、それによると、内分泌症状の出現率は 8 割と比較的高い反面、骨症状、中枢神

経症状、循環器症状、呼吸器症状、腎・後腹膜症状は 5 割から 7 割程度と比較的低く、症状が出現する前に画像検査にて発見されることが多かった。このことから、ECD では中枢神経、循環器、呼吸器及び腎・後腹膜臓器に組織球が浸潤してから症状を呈するまでには一定の猶予があることが考えられた。以上より、まず診断の際に胸腹骨盤 CT、PET 等で全身の検索を行い、定期的な CT、エコー検査などで臓器病変のフォローアップを行い、必要に応じて PET を行うことで補えるのではないかと考えた。

5-5. ECD の予後因子

ECD では中枢神経病変を有する症例や循環器病変を有する症例は予後が悪いとされてきた[2][5][31]。本疫学調査では、単変量解析にて中枢神経病変を有する症例、循環器病変を有する症例、消化器病変を有する症例、初発年齢が 50 歳以上の症例において有意に生命予後が低下し、また骨病変を有する症例において有意に生命予後が良好であった(図 15~19)。しかし多変量解析では「初発年齢」「循環器病変」が生命予後に影響を与える予後因子として見出されたものの、残りの 3 因子については有意差が見られなかった(表 14)。そこで、「初発年齢」「骨病変の有無」「中枢神経病変の有無」「循環器病変の有無」「消化器病変の有無」の 5 項目に対し、 χ^2 乗検定により独立性の検定を行ったところ、中枢神

経病変を有する症例においては初発年齢が 50 歳以上の割合、循環器病変を有する割合が有意に高く(それぞれ $p=0.0293$ 、 0.0043)、これにより予後が悪いように見えるのではないかと考えられた。骨病変を有する症例においては、骨病変を有さない症例よりも平均年齢が若く、有意差は見られないものの解析に影響を与えたと考えられた。また、「消化器病変」を有する 5 例のうち 4 例が「循環器病変」も有しており、この重複によって予後が悪いように見えた可能性を考え χ^2 乗検定を行ったが、統計学的に有意差を見出すことはできなかった($p=0.0778$)。これらの病変に共通していることは、消化器病変を有する症例が二次調査症例、全症例でそれぞれ 29 例中 5 例、42 例中 5 例、骨病変を有さない症例が二次調査症例では 29 例中 4 例、全症例では 42 例中 7 例と、症例数が非常に少ないことが挙げられる。このことも今回の解析に影響を与えたと思われ、今後さらなる症例数の集積が必要と考えた。また、今回遺伝子変異検索を行えたのは 4 例のみであり、今後解析症例数を増やし、遺伝子変異の有無も因子として含め解析を再検討する必要がある。

単変量解析において、骨病変を有する症例の生命予後が有意に良好であった点については、骨病変を有することで画像検査により発見されやすいことなどから発症から診断までの時間が短縮され、早い段階で治療を開始できるためではないかと考え、解析を行ったものの統計学的な有意差は見られなかった。

5-6. ECD の病態と遺伝子変異

ECD の etiology に関してはいまだ解明されておらず、以前は腫瘍性の疾患であるとする報告と[9][10][11]、反応性の疾患であるとする報告と両方がなされ[12][13][14]、意見が分かれていた。近年になり *BRAF* 遺伝子変異が半数以上に見られることが報告され[15][16]、Diamond らの報告ではその割合は 38~68%とされている[2]。それ以外にも *NRAS*[17][18]、*PIK3CA*[19]などの遺伝子変異や、また 2014 年 12 月に開かれた第 56 回米国血液学会議(ASH 2014)では *MAP2K1*・*MAPK9* などの遺伝子変異が報告されており、腫瘍性の疾患と考える傾向が強くなっている。本調査では対象症例のほとんどが ECD と各遺伝子変異の関係について報じられる以前の症例であったため、*BRAF* 変異の検査そのものが行われていないことが多かった。本調査で確認した 42 症例のうち、*BRAF* 変異を調べられていたのは 2 例であり、2 例とも陽性であった。変異の有無による生命予後の解析は今後症例を集積したのちに行うものとした。

今回、東京大学医学部附属病院にて検体が保存されている 5 症例のうち、同意が得られた 4 例について *BRAF* V600E 変異及び *NRAS* Q61R 変異の検索を行った。その結果、*BRAF* V600E 変異陽性が 1 例、陰性が 3 例、*NRAS* Q61R 変異については全例が陰性であった(表 17、図 26)。今回の PCR 条件はサイクル数が

50回とやや多く設定されているものの、これにより0.1%の変異を検出できるまで感度を高めることが出来た。

患者Cは上顎骨生検検体においては BRAF V600E 変異陽性であったが、左前腕皮膚生検検体については陰性であった。このことから、皮膚生検検体では変異ゲノムの割合が0.1%未満であったか、もしくは上顎骨とは別のクローンからなる病変と考えられるが、病理像からは ECD 病変が0.1%以上含まれている検体であると考えられることから、後者の可能性が高いと考えられた。また、患者Cは経過中 IFN α による治療を受けているが、それによって骨病変は画像所見上軽度の改善を認めていたものの、皮膚病変は反応が見られず、同一患者でも病変のクローンにより治療反応性が異なる可能性があると考えられた。ただ、この点に関しては、現時点では ECD の病変クローンに関する報告はなく、薬剤の組織移行性なども含めて今後慎重に検討する必要があると考えられる。

また、BRAF V600E 変異の陽性率は25%と既報に比べてやや低い結果となっており、本邦の ECD 症例においては BRAF V600E 変異の陽性率が海外に比べて低い可能性があると言えた。NRAS Q61R 変異については全例が陰性という結果になったが、これまでに変異の陽性率を調べた報告は無く、今後の症例の集積とさらなる検討が必要と考える。

5-7. 本研究の限界と今後の課題、展望

本調査では二次調査症例 29 例に、既報から情報が得られた 13 例を合わせた全 42 例を対象にしている。一次調査及び予備調査にて判明した ECD 症例の概数からすると、二次調査に協力が得られたのはそのうち 4 割程度であり、症例の集積とさらなる観察が必要であると考えられる。

今回の一次調査、予備調査によって初めて ECD の存在を知ったという声が少なからずあり、調査によって全国に ECD という疾患概念を周知することができた。これにより今後の ECD の診断がより迅速になり、ECD 患者の診療に寄与するものと思われる。

また、本調査により検体が保管されており、今後の解析が可能である ECD 症例を計 11 例確認しており、今回はそのうち 4 例の遺伝子解析を行った。残りの検体についても倫理申請と同意の確認を行う予定であり、今後の遺伝子研究の発展が期待される。

6. 謝辞

本論文を終えるにあたって、本調査研究の機会を与えて下さり、終始懇篤なご指導を賜りました、東京大学血液・腫瘍内科 教授 黒川 峰夫先生に謹んで感謝の意を表します。また、研究の計画及び実施に至るまで御指導、御助言を下さいました、同専攻 講師 南谷 泰仁先生、がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン 特任助教 吉見 昭秀先生に心から感謝を申し上げます。

本研究を行うにあたって貴重な御助言、御協力を頂きました、東京大学血液・腫瘍内科 特任講師 中村 文彦先生、同専攻 助教遠矢 嵩先生、東京大学リハビリテーション科 講師 篠田 裕介先生、東京大学病理部 教授 深山 正久先生、同専攻 助教 牛久 綾先生、大阪大学医学部附属病院皮膚科 教授 片山一朗先生、神奈川県立循環器呼吸器病センター副院長 兼 呼吸器内科 部長 小倉高志先生、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 室長 斎藤明子先生に深くお礼を申し上げます。

本研究をまとめるにあたって、貴重な御助言を頂きました、東京大学血液・腫瘍内科 助教 小林 隆先生、同専攻 助教 那須 涼先生、同専攻 宮内 将先生、同専攻 本田 晃先生、同専攻 比護 貴史先生、同専攻 木住野 貴子様に深くお礼を申し上げます。

また、本研究を行うに当たって補佐をして下さいました、東京大学血液・腫瘍内科 事務補佐員 安藤 早紀様、同専攻 学術支援職員 外間 洋子様、同専攻 技術補佐員 遠山 瑠美様、同専攻 技術補佐員 植木 文恵様、同専攻 技術補佐員 中田 友華里様、同 学術支援職員 宮原 和代様に感謝を申し上げます。

また、本研究にご参加頂きました協力施設の諸先生方へ深くお礼を申し上げます。

7. 研究協力施設

あそか病院

東都文京病院

佐賀大学医学部附属病院

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター

土岐市立総合病院

栃木県立がんセンター

自治医科大学病院

浜松医科大学病院

東京歯科大学市川総合病院

岡山大学病院

和歌山ろうさい病院

新山手病院

大津赤十字病院

新潟大学医歯学総合病院

愛媛大学医学部附属病院

昭和大学横浜市北部病院

鹿児島大学病院

松江生協病院

松江医療センター

慶応義塾大学病院

公立陶生病院

高知大学医学部附属病院

埼玉医科大学附属病院

高知医療センター

8. 参考文献

- [1] Chester William, "Uber lipoidgranulomatose," *Virchows Arch Pathol Anat.* 279:561-602, (1930).
- [2] Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, Ferrarini M, Abdel-Wahab O, Heaney ML, Scheel PJ, Feeley NK, Ferrero E, McClain KL, Vaglio A, Colby T, Arnaud L, Haroche J, "Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease," *Blood.* 124(4):483-92, (2014).
- [3] Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, Wallaert B, Petit H, Grimaldi A, Wechsler B, Godeau P, "Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases," *Medicine (Baltimore).* 75(3):157-69, (1996).
- [4] Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, Isnard R, Génereau T, Wechsler J, Weber N, Graef C, Cluzel P, Grenier P, Piette JC, "Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review," *Medicine (Baltimore)* 83(6):371-92, (2004).
- [5] Abdelfattah AM, Arnaout K, Tabbara I, "Erdheim-Chester Disease : a comprehensive review of the literature," *Anticancer Res.* 34(7):3257-61, (2014).
- [6] Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J, "Histiocytosis syndromes in children," *Lancet.* 2(8549):41-2, (1987).
- [7] Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, Bucsky P, Egeler RM, Elinder G, Gadner H, Gresik M, Henter JJ, Imashuku S, Janka-Schaub G, Jaffe R, Ladisch S, Nezelof C, Pritchard J, "Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic / Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society," *Med Pediatr Oncol.* 29(3):157-66, (1997).
- [8] Weitzman S, Jaffe R, "Uncommon histiocytic disorders : the non-Langerhans cell histiocytoses," *Pediatr Blood Cancer.* 45(3):256-64, (2005).
- [9] Chetritt J, Paradis V, Dargere D, Adle-Biassette H, Maurage CA, Mussini JM, Vital A, Wechsler J, Bedossa P, "Chester-Erdheim Disease : A Neoplastic Disorder," *Hum Pathol.* 30(9):1093-6, (1999).
- [10] Al-Quran S, Reith J, Bradley J, Rimsza L, "Erdheim-Chester disease : case report, PCR-based analysis of clonality, and review of literature," *Mod Pathol.* 15(6):666-72, (2002).
- [11] Vencio EF, Jenkins RB, Schiller JL, Huynh TV, Wenger DD, Inwards CY, Oliveira AM, "Clonal

- cytogenetic abnormalities in Erdheim-Chester disease," *Am J Surg Pathol.* 31(2):319-21, (2007).
- [12] Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C, Colarossi C, Praderio L, Tresoldi M, Beretta AA, Sabbadini MG, "Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis," *Arthritis Rheum.* 54(12):4018-22, (2006).
- [13] Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, Ghillani-Dalbin P, Hervier B, Kahn JE, Deback C, Musset L, Amoura Z, Haroche J, "Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients," *Blood.* 117(10):2783-90, (2011).
- [14] Gong L, He XL, Li YH, Ren KX, Zhang L, Liu XY, Han XJ, Yao L, Zhu SJ, Lan M, Zhang W, "Clonal status and clinicopathological feature of Erdheim-Chester disease," *Pathol Res Pract.* 205(9):601-7, (2009).
- [15] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen-Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K, Canioni D, Galmiche L, Rose C, Schmalzing M, Croockewit S, Kambouchner M, Copin MC, Fraitag S, Sahm F, Brousse N, Amoura Z, Do, "High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses," *Blood.* 120(13):2700-3, (2012).
- [16] Blombery P, Wong SQ, Lade S, Prince HM, "Erdheim-Chester disease harboring the BRAF V600E mutation," *J Clin Oncol.* 30(32):e331-2, (2012).
- [17] Diamond EL, Abdel-Wahab O, Pentsova E, Borsu L, Chiu A, Teruya-Feldstein J, Hyman DM, Rosenblum M, "Detection of an NRAS mutation in Erdheim-Chester disease," *Blood.* 122(6):1089-91, (2013).
- [18] Aitken SJ, Presneau N, Tirabosco R, Amary MF, O'Donnell P, Flanagan AM, "An NRAS mutation in a case of Erdheim-Chester disease," *Histopathology.* 66(2):316-9, (2015).
- [19] Emile JF, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, Charlotte F, Hyman DM, Kim E, Rampal R, Patel M, Ganzel C, Aumann S, Faucher G, Le Gall C, Leroy K, Colombat M, Kahn JE, Trad S, Nizard P, Donadieu J, Taly V, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Haroche J, "Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease," *Blood.* 124(19):3016-9, (2014).
- [20] Haroche J, Arnaud L, Amoura Z, "Erdheim-Chester disease," *Curr Opin Rheumatol.* 24(1):53-9, (2012).
- [21] Esmali B, Ahmadi A, Tang R, Schiffman J, Kurzrock R, *Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease.* *Am J Ophthalmol.* 132(6):945-7, (2001).
- [22] Braitheh F, Boxrud C, Esmali B, Kurzrock R, "Successful treatment of Erdheim-Chester

- disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha," *Blood*. 106(9):2992-4, (2005).
- [23] Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, Piette JC, "Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement : results in eight patients," *Arthritis Rheum*. 54(10):3330-6, (2006).
- [24] Jeon IS, Lee SS, Lee MK, *Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease*. *Pediatr Blood Cancer*. 55(4):745-7, (2010).
- [25] Monti L, Haroche J, Sciarra A, Balzarini L, Fiamengo B, Amoura Z, Graziani G, "Interferon-alpha in cardiac Erdheim-Chester disease," *J Am Coll Cardiol*. 13;58(25):2695, (2011).
- [26] Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, Wechsler B, Piette JC, Amoura Z, Haroche J, *Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon- α* . *Semin Arthritis Rheum*. 41(6):907-13, (2012).
- [27] Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K, Ota S, Nakashima H, Makita N, Kurokawa M, "Erdheim-Chester disease : multisystem involvement and management with interferon-alpha," *Leuk Res*. 34(1):e21-4, (2010).
- [28] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N, Besnard S, Donadieu J, Amoura Z, *Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation*. *Blood*. 121(9):1495-500, (2013).
- [29] Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Idbaih A, Chauvet D, Amar Y, Benameur N, Amoura Z, Haroche J, "Marked efficacy of vemurafenib in suprasellar Erdheim-Chester disease," *Neurology*. 83(14):1294-6, (2014).
- [30] Allen TC, Chevez-Barrios P, Shetlar DJ, Cagle PT, "Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature," *Arch Pathol Lab Med*. 128(12):1428-31, (2004).
- [31] Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Pérez-Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A, Magnette C, Noel V, Pavic M, Casper J, Beucher AB, Costedoat-Chalumeau N, Aaron L, Salvatierra J, Graux C, Cacoub P, Delcey V, "CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease a multicenter survival analysis of 53 patients," *Blood*. 117(10):2778-82, (2011).
- [32] Munoz J, Janku F, Cohen PR, Kurzrock R, "Erdheim-Chester disease: characteristics and management," *Mayo Clin Proc*. 89(7):985-96, (2014).

- [33] Brattain MG, Levine AE, Chakrabarty S, Yeoman LC, Willson JK, Long B, "Heterogeneity of human colon carcinoma," *Cancer Metastasis Rev.* 1984;3(3):177-91, (1984).
- [34] Tamura K, Shimizu K, Yamada M, Okamoto Y, Matsui Y, Park KC, Mabuchi E, Moriuchi S, Mogami H, "Expression of major histocompatibility complex on human medulloblastoma cells with neuronal differentiation," *Cancer Res.* 1989 Oct 1;49(19):5380-4, (1989).
- [35] Fukazawa T, Tsukishima E, Sasaki H, Hamada K, Hamada T, Tashiro K, "Erdheim-Chester disease and slowly progressive cerebellar dysfunction," *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 58(2):238-40, (1995).
- [36] Ono K, Oshiro M, Uemura K, Ota H, Matsushita Y, Ijima S, Iwase T, Uchida M, Katsuyama T, "Erdheim-Chester disease: a case report with immunohistochemical and biochemical examination," *Hum Pathol.* 27(1):91-5, (1996).
- [37] Shimada S, Ono K, Hashizume Y, Nakaguro M, Suzuki Y, Mori N, "Intracranial lesion of Erdheim-Chester disease," *Hum Pathol.* 38(6):950-1, (2007).
- [38] Kushihashi T, Munechika H, Sekimizu M, Fujimaki E, "Erdheim-Chester disease involving bilateral lower extremities: MR features," *AJR Am J Roentgenol.* 174(3):875-6, (2000).
- [39] Yamamoto T, Mizuno K, "Erdheim-Chester disease with intramuscular lipogranuloma," *Skeletal Radiol.* 29(4):227-30, (2000).
- [40] Nagatsuka H, Han PP, Taguchi K, Tsujigiwa H, Gunduz M, Fukunaga J, Sugahara T, Asaumi J, Nagai N, "Erdheim-Chester disease in a child presenting with multiple jaw lesions," *J Oral Pathol Med.* 34(7):420-2, (2005).
- [41] Kudo Y, Iguchi N, Sumiyoshi T, Murai T, Oka T, "Dramatic change of Ga-67 citrate uptake before and after corticosteroid therapy in a case of cardiac histiocytosis(Erdheim-Chester disease)," *J Nucl Cardiol.* 13(6):867-9, (2006).
- [42] Matsui K, Nagata Y, Hiraoka M, "Radiotherapy for Erdheim-Chester disease," *Int J Clin Oncol.* 12(3):238-41, (2007).
- [43] Taguchi T, Iwasaki Y, Asaba K, Yoshida T, Takao T, Ikeno F, Nakajima H, Kodama H, Hashimoto K, "Erdheim-Chester disease: report of a case with PCR-based analysis of the expression of osteopontin and survivin in Xanthogranulomas following glucocorticoid treatment," *Endocr J.* 55(1):217-23, (2008).
- [44] Taguchi T, Sano S, Iwasaki Y, Terada Y, "Symmetric giant xanthogranulomas in Erdheim-Chester disease," *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 36(7):1198, (2009).
- [45] Naruse H, Shoda H, Okamoto A, Oka T, Yamamoto K, "A case of osteoarthropathy due to Erdheim-Chester disease with overlapping Langerhans' cell infiltration," *Intern Med.* 49(12):1225-8, (2010).

- [46] Manaka K, Makita N, Iiri T, "Erdheim-Chester disease and pituitary involvement : a unique case and the literature," *Endocr J.* 61(2):185-94, (2014).
- [47] Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I, "Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis," *Case Rep Dermatol.* 3(2):107-12, (2011).
- [48] Yamaguchi M, Shiota T, Kobashi Y, "Erdheim-Chester disease presenting with pneumothorax," *Respiration.* 82(6):552-6, (2011).
- [49] Takeuchi T, Sato M, Sonomura T, Itakura T, "Erdheim-Chester disease associated with intramedullary spinal cord lesion," *Br J Radiol.* 85(1011):e62-4, (2012).
- [50] Tsukamoto M, Akahane M, Nangaku M, "Image of Erdheim-Chester disease requiring hemodialysis," *Clin Exp Nephrol.* 16(5):811-2, (2012).
- [51] Ota M, Sakamoto M, Sato K, Yoshida Y, Funakubo Asanuma Y, Akiyama Y, Yamakawa M, Mimura T, "Immunopathological analysis of Erdheim-Chester disease with massive ascites," *Intern Med.* 51(19):2825-30, (2012).
- [52] Kawashiri MA, Ishibashi-Ueda H, Funada A, Yoshimuta T, Konno T, Hayashi K, Yamagishi M, "Erdheim-Chester Disease Involving the Brain and the Heart," *J Am Coll Cardiol.* 63(11):1121, (2014).
- [53] Furuta T, Kiryu S, Yamada H, Hosoi M, Kurokawa M, Morikawa T, Shibahara J, Ohtomo K, "Erdheim-Chester disease with an 18F-fluorodeoxyglucose-avid breast mass and BRAF V600E mutation," *Jpn J Radiol.* 32(5):282-7, (2014).
- [54] 古谷, 和久; 黒澤, 良知; 影山, 貴一; 金子, 昌生, "Erdheim-Chester 病の 1 例," *日本医学放射線学会雑誌.* 56(9):681-3, (1996).
- [55] 中野 博子, 矢野 修一, 小林 賀奈子 河崎 雄司, 三上 真顯, 宍戸 真司, 福田 幹久, 河端 美則, "肺病変で発症した Erdheim-Chester 病の 1 例 [Erdheim-Chester disease presenting with pulmonary lesion]," *日本呼吸器学会雑誌.* 38(5):380-384, (2000).
- [56] 矢野 修一, 小林 賀奈子, 加藤 和宏, 徳田 佳之, 池田 敏和, 竹山 博泰, "シクロホスファミドとプレドニゾロンが有効であった Erdheim-Chester 病の 1 例," *日本呼吸器学会雑誌.* 45(1):43-48, (2007).
- [57] 長谷川 洋, 久保 重喜, 富永 紳介, "多発性硬膜病巣で診断された Erdheim-Chester 病," *Neuro-Oncology の進歩.* 15(1):20-24, (2006).
- [58] 原田祐治, 並河徹, 丸山理留敬, 美津島穰, "Erdheim-Chester disease が疑われた髄膜腫瘍の 1 剖検例," *島根医学* 28:79-81, (2006).
- [59] 相澤 淳一, 坂山 憲史, 木谷 彰岐, 宮脇 城二, 亀井 節也, 山本 晴康, 宮崎 龍彦, 菅原 敬文, 佐田 榮司, "骨腫瘍との鑑別を要した Erdheim-Chester 病の一例," *中国・四国*

- 整形外科学会雑誌. 19(2):267-270, (2007).
- [60] 望月, 直穂; 飯田, 圭; 楠原, 正俊, "心臓腫瘍を契機に診断された Erdheim-Chester disease の 1 例," 日本内科学会雑誌. 100(11):3322-4, (2010).
- [61] 吉本多一郎, 鈴木慎太郎, 松浦崇行, 福田充, 武井雅俊, 久保定徳, "Erdheim-Chester 病の 1 剖検例," 日本内科学会雑誌. 100(12):3629-33, (2011).
- [62] 平井千尋, 星野洋良, 中善雄, 石河晃, 天谷雅行, 谷川瑛子, 古谷善章, "Langerhans 細胞性組織球症の皮膚症状を伴った Erdheim-Chester 病の一例," 臨床皮膚科. 65(4); 338-42, (2011).
- [63] 三好智子, 大塚文男, 稲垣兼一, 田中康司, 越智可奈子, 藤井一恭, 藤井伸治, 当真貴志雄, 中村絵里, 塚本尚子, 武田昌也, 三村由香里, 小倉俊郎, 景山甚郷, 槇野博史, "Erdheim-Chester 病が強く疑われた下垂体機能低下症の一例," 日本内分泌学会雑誌. 88(3):1017, (2012).
- [64] Waite RJ, Doherty PW, Liepman M, Woda B, "Langerhans cell histiocytosis with the radiographic findings of Erdheim-Chester disease," *Am J Roentgenol*. 150(4):869-71, (1988).
- [65] Srikulmontree T, Massey HD, Roberts WN, "Treatment of skeletal Erdheim-Chester disease with zoledronic acid: case report and proposed mechanisms of action," *Rheumatol Int*. 27(3):303-7, (2007).
- [66] 永井正規, 玉腰暁子, 橋本修二, 大野良之, 中村好一, 河村考, "難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第2版," 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, (2006).
- [67] 橋本 修二, 巽 浩一郎, 岡田 修, 田辺 信宏, 木村 弘, 栗山 喬之, 玉腰 暁子, 川村 孝, 大野 良之, "呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数," 日呼吸会誌. 36 (12) ;1006-10, (1998).
- [68] 川田暁, "遺伝性ポルフィリン症に関する全国疫学調査," 遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究班, (2010).
- [69] 倉垣弘彦, "慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及," 「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」研究班, (2013).
- [70] Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T, "Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey," *Stroke* ;39(1):42-7, (2008).
- [71] Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, Henter JI, McCarter R, Ladisch S; Society., Histiocyte, "Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification," *Blood*. 111(5):2556-62,

(2008).

- [72] Gardner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Janka-Schaub G, McClain KL, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S; Society., Histiocyte, "Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis," *Blood*. 121(25):5006-14, (2013).
- [73] N., Grana, "Langerhans cell histiocytosis," *Cancer Control*. 21(4):328-34, (2014).

9. 添付資料

1. 一次調査票
2. 予備調査票
3. 二次調査票

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

一次調査票

貴施設名： _____

施設住所： _____

御記入者： _____ 科

1. 2005年4月1日から2014年3月31日までの期間に、貴施設において Erdheim-Chester 病と診断された症例はありますか？

はい

いいえ

「はい」と回答された方は、下記の質問にもお答えください。

2. Erdheim-Chester 病と診断された症例について教えてください。

症例 1： 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医： _____ 科 _____ 先生

症例 2： 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医： _____ 科 _____ 先生

症例 3： 男・女 年代 _____ 歳代 _____ 主治医： _____ 科 _____ 先生

枠が不足する場合、裏面をお使い下さい。

3. Erdheim-Chester 病に関する調査研究の二次調査にご協力頂けますか？

はい

いいえ

ご協力いただき、誠にありがとうございました。お手数ですが同封の封筒にて 8月25日までにご返送ください。

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

Erdheim-Chester 病に関する調査研究 事務局 吉見昭秀

住所 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話： 03-5800-9045 03-3815-5411(代)内線：35615

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 吉見昭秀

ayoshimi-tky@umin.ac.jp

症例 4 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 5 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 6 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 7 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 8 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 9 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 10 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 11 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 12 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 13 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 14 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

症例 15 : 男・女 年代 歳代 主治医 : 科 先生

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

予備調査票

貴施設名： _____

施設住所： _____

御記入者： _____ 科・部

1. 2005年4月1日から2014年3月31日までの期間に、貴施設において Erdheim-Chester 病と診断された症例はありますか？

はい

いいえ

「はい」と回答された方は、下記の質問にもお答えください。

2. Erdheim-Chester 病と診断された症例と、ご担当科(もしご在籍ならご担当先生のお名前)について教えてください。欄が不足する場合には裏面に御記載ください。

症例 1： 男・女 年代 _____ 歳代 主治医： _____ 科 _____ 先生

症例 2： 男・女 年代 _____ 歳代 主治医： _____ 科 _____ 先生

症例 3： 男・女 年代 _____ 歳代 主治医： _____ 科 _____ 先生

症例 4： 男・女 年代 _____ 歳代 主治医： _____ 科 _____ 先生

症例 5： 男・女 年代 _____ 歳代 主治医： _____ 科 _____ 先生

ご協力いただき、誠にありがとうございました。お手数ですが同封の封筒にて 9 月 30 日までにご返送ください。

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

Erdheim-Chester 病に関する調査研究 事務局 吉見昭秀

住所 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話： 03-3815-5411(代)内線： 35615

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 吉見昭秀

ayoshimi-ky@umin.ac.jp

Erdheim-Chester病に関する調査研究 二次調査票

記入日	西暦	年	月	日
貴施設名				
御担当者	科			
御連絡先	e-mail:			
	TEL:		FAX:	

各患者毎に、下記の各項目にご記入ください。

患者背景	
ID ※施設の診療IDの下5桁をご記入ください	
患者性別・生年月	1. 男 2. 女 西暦 年 月生
既往歴(ある場合のみ)	1. 悪性腫瘍((年 月頃)) (1) 抗癌剤治療歴: あり or なし 種類: (年 月頃) 種類: (年 月頃) 種類: (年 月頃) (2) 放射線治療歴: あり or なし (Gy) (年 月頃) 2. その他((年 月頃)) 3. その他((年 月頃)) 4. その他((年 月頃))
家族歴(ある場合のみ)	Erdheim-Chester病: あり or なし その他:

発症～診断	
初発症状	時期: 年 月頃～
初診時期	西暦 年 月頃
受診契機	初発症状と同じ or ()
診断確定時期	西暦 年 月頃
診断確定した診療科	科
診断の根拠となった病理組織(○をつけて下さい)	<input type="checkbox"/> 骨・軟部組織 <input type="checkbox"/> 中枢神経 <input type="checkbox"/> 循環器(心臓、冠動脈) <input type="checkbox"/> 大血管 <input type="checkbox"/> 呼吸器 <input type="checkbox"/> 腎・後腹膜臓器 <input type="checkbox"/> 皮膚 <input type="checkbox"/> その他(消化管、精巣、甲状腺、骨格筋、乳房) <input type="checkbox"/> 上記以外()
病変の見られた臓器	1. 骨・軟部組織 (生検の有無: あり or なし) 2. 中枢神経 (生検の有無: あり or なし) 3. 循環器(心臓、冠動脈) (生検の有無: あり or なし) 4. 大血管 (生検の有無: あり or なし) 5. 呼吸器 (生検の有無: あり or なし) 6. 腎・後腹膜臓器 (生検の有無: あり or なし) 7. 皮膚 (生検の有無: あり or なし) 8. その他(消化管、精巣、甲状腺、骨格筋、乳房) (生検の有無: あり or なし) 9. 上記以外(部位:) (生検の有無: あり or なし) 10. 上記以外(部位:) (生検の有無: あり or なし)

病理(確定診断の際の所見についてお答え下さい)

免疫染色	
CD68	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not done
CD1a	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not done
S100	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not done
Langerin (CD207)	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not done
※病理レポートの写しがありましたら添付頂けると幸いです。	

遺伝子変異 (あり or なし or 検査未施行)

BRAF V600E 変異	検体() <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Not done
その他	検査内容() 検体() <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative
その他	検査内容() 検体() <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative

症状・所見は「全身症状、皮膚、骨・軟部組織、中枢神経・内分泌、循環器・大血管、呼吸器、腎・後腹膜、その他」の計8項目に分類しています。各項目について症状・所見の有無をお答え下さい。
「ある」と記載された項目につきましては、詳細な症状・所見をご記入ください。

全身症状 (あり or なし)

1. 発熱	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2. 倦怠感	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3. 体重減少	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4. 寝汗	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5. (小児の場合)成長障害	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
6. その他	症状() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	症状() 時期: 年 月頃～ 年 月頃

骨・軟部組織 (あり or なし)	
■症状・所見・疾患	
骨痛	あり or なし 場所() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	<input type="checkbox"/> 骨膜炎 <input type="checkbox"/> 骨梗塞) 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
XP・CTの所見	検査 <input type="checkbox"/> Xp <input type="checkbox"/> CT
	<input type="checkbox"/> 上腕骨 <input type="checkbox"/> 橈骨 <input type="checkbox"/> 尺骨 <input type="checkbox"/> 大腿骨 <input type="checkbox"/> 脛骨 <input type="checkbox"/> 腓骨) <input type="checkbox"/> その他() →更に詳しい場所をご記入ください: <input type="checkbox"/> 骨幹部 <input type="checkbox"/> 骨幹端部 <input type="checkbox"/> 骨端部 所見: <input type="checkbox"/> 硬化像 <input type="checkbox"/> 溶解像 <input type="checkbox"/> 混合像 左右対称性の有無: <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 時期: 年 月頃～ 年 月頃
(施行していれば) 骨シンチグラフィの取り込み像	<input type="checkbox"/> 上腕骨 <input type="checkbox"/> 橈骨 <input type="checkbox"/> 尺骨 <input type="checkbox"/> 大腿骨 <input type="checkbox"/> 脛骨 <input type="checkbox"/> 腓骨) その他() →更に詳しい場所をご記入ください: <input type="checkbox"/> 骨幹部 <input type="checkbox"/> 骨幹端部 <input type="checkbox"/> 骨端部 時期: 年 月頃～ 年 月頃
(施行していれば) MRIの所見	撮影部位: <input type="checkbox"/> 上腕骨 <input type="checkbox"/> 橈骨 <input type="checkbox"/> 尺骨 <input type="checkbox"/> 大腿骨 <input type="checkbox"/> 脛骨 <input type="checkbox"/> 腓骨) その他() 信号強度: T1 <input type="checkbox"/> low <input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> 混合 T2 <input type="checkbox"/> low <input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> 混合 Gd造影効果 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 その他() () 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃

皮膚 (あり or なし)	
■症状・所見・疾患	
黄色腫様丘疹	あり or なし 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
眼窩周囲黄色板腫様皮膚病変	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃

中枢神経・内分泌（あり or なし）	
■症状・所見・疾患	
尿崩症	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
眼球突出	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
汎下垂体機能低下症	有 or 無 時期： 年 月頃～ 年 月頃
小脳失調	あり or なし <input type="checkbox"/> 駆幹失調 <input type="checkbox"/> 四肢運動失調 <input type="checkbox"/> 眼振 <input type="checkbox"/> 構音障害 その他() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
施行した検査	<input type="checkbox"/> 頭部CT <input type="checkbox"/> 頭部MRI <input type="checkbox"/> 眼底検査
腫瘍陰影	あり or なし 検査 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI 大脳(<input type="checkbox"/> 前頭葉 <input type="checkbox"/> 頭頂葉 <input type="checkbox"/> 側頭葉 <input type="checkbox"/> 後頭葉) 脳幹(<input type="checkbox"/> 中脳 <input type="checkbox"/> 橋 <input type="checkbox"/> 延髄) <input type="checkbox"/> 小脳 <input type="checkbox"/> 髄膜 <input type="checkbox"/> 下垂体 <input type="checkbox"/> 頭蓋骨 <input type="checkbox"/> 顔面骨 その他() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
乳頭浮腫	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期： 年 月頃～ 年 月頃

◆NYHA分類

<p>I度：心疾患があるが身体活動には特に制約がなく、 日常労作により特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。</p> <p>II度：心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、 日常労作のうち比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、上記の愁訴が出現するもの</p> <p>III度：心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。</p> <p>IV度：心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、 心不全症状または狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。</p>

循環器・大血管（あり or なし）

■症状・所見・疾患	
心不全 (NYHA分類は前ページ参照)	あり or なし ⇒NYHA分類: <input type="checkbox"/> Ⅰ度 <input type="checkbox"/> Ⅱ度 <input type="checkbox"/> Ⅲ度 <input type="checkbox"/> Ⅳ度 時期: 年 月頃～ 年 月頃
虚血性心疾患	あり or なし ⇒場所: <input type="checkbox"/> 右冠動脈 <input type="checkbox"/> 左主幹部 <input type="checkbox"/> 左前下行枝 <input type="checkbox"/> 左回旋枝 時期: 年 月頃～ 年 月頃
弁疾患	あり or なし ⇒ <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> MS 時期: 年 月頃～ 年 月頃
心膜炎	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
心タンポナーデ	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
血栓塞栓症	<input type="checkbox"/> 深在静脈血栓 <input type="checkbox"/> 肺塞栓 <input type="checkbox"/> 矢状静脈血栓 <input type="checkbox"/> 上大静脈閉塞 <input type="checkbox"/> 冠状静脈洞血栓 その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
施行した検査	<input type="checkbox"/> 心電図 <input type="checkbox"/> 心エコー <input type="checkbox"/> 心臓カテーテル検査 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI
心電図異常	あり or なし <input type="checkbox"/> PR短縮 <input type="checkbox"/> 洞ブロック <input type="checkbox"/> 洞助脈 <input type="checkbox"/> 非梗塞性異常Q波 <input type="checkbox"/> ST上昇 その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
心筋肥厚	あり or なし <input type="checkbox"/> 心室壁 <input type="checkbox"/> 心房壁 <input type="checkbox"/> 冠状溝 <input type="checkbox"/> 中隔 時期: 年 月頃～ 年 月頃
血管浸潤	あり or なし <input type="checkbox"/> 胸部大動脈 <input type="checkbox"/> 腹大動脈 <input type="checkbox"/> 腕頭動脈 <input type="checkbox"/> 左総頸動脈 <input type="checkbox"/> 左鎖骨下動脈 冠動脈(<input type="checkbox"/> 右冠動脈 <input type="checkbox"/> 左主幹部 <input type="checkbox"/> 左前下行枝 <input type="checkbox"/> 左回旋枝) <input type="checkbox"/> 肺動脈 <input type="checkbox"/> 腹腔動脈 <input type="checkbox"/> 上腸間膜動脈 <input type="checkbox"/> 腎動脈 その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
血管狭窄	あり or なし <input type="checkbox"/> 頸動脈 <input type="checkbox"/> 腹大動脈 <input type="checkbox"/> 腹腔動脈 <input type="checkbox"/> 上腸間膜動脈 <input type="checkbox"/> 腎動脈 その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 ⇒二次症状の有無 あり or なし <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> 腸間膜梗塞 <input type="checkbox"/> 腎性高血圧 その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃

呼吸器（あり or なし）	
■症状・所見・疾患	
呼吸困難 (Hugh-Jones分類はページ下参照)	あり or なし ⇒Hugh-Jones分類: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V 時期: 年 月頃～ 年 月頃
空咳	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
チアノーゼ	あり or なし 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■検査所見	
施行した検査	<input type="checkbox"/> スパイログラム <input type="checkbox"/> 動脈血液ガス検査 <input type="checkbox"/> CT
換気障害	あり or なし (<input type="checkbox"/> 拘束性 <input type="checkbox"/> 閉塞性) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
血ガス異常	あり or なし (<input type="checkbox"/> 低O2血症 <input type="checkbox"/> 高CO2血症 <input type="checkbox"/> 低CO2血症) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
CT所見	あり or なし <input type="checkbox"/> 小葉隔壁肥厚 <input type="checkbox"/> 小葉中心性結節性陰影 <input type="checkbox"/> 小葉溝肥厚 <input type="checkbox"/> 肺硬化 <input type="checkbox"/> 嚢胞形成 <input type="checkbox"/> 胸膜浸潤 <input type="checkbox"/> 胸膜肥厚 その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査() 所見() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃

◆Hugh-Jones分類

I 度: 同年齢・同体格の人と同様の労作が可能で、歩行、階段の昇降もできる。
II 度: 同年齢・同体格の健常人と平地では同様に歩行できるが、坂、階段ではついて行けない。
III 度: 平地でも健常人と一緒に歩けないが、自分のペースでなら平地なら1.6km(1マイル)以上歩ける。
IV 度: 休まなければ平地でも50m以上は歩けない。
V 度: 会話や衣服の着脱でも苦しく、そのため外出もできない。

腎・後腹膜（あり or なし）	
■症状・所見・疾患	
排尿障害	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
腹痛	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
水腎症	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
腎不全	あり or なし ⇒ eGFR □G1 □G2 □G3a □G3b □G4 □G5 ⇒ 尿蛋白 □A1 □A2 □A3 時期： 年 月頃～ 年 月頃
副腎不全	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見（ 部位（ 時期： 年 月頃～ 年 月頃 ） ）
その他	症状、所見（ 部位（ 時期： 年 月頃～ 年 月頃 ） ）
■検査所見	
施行した検査	□CT □尿路造影
腎腫大（触知可能なもの）	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
尿管閉塞	あり or なし 時期： 年 月頃～ 年 月頃
尿管線維症	あり or なし ⇒ □近位端 □中央部 □遠位端 時期： 年 月頃～ 年 月頃
その他	検査（ 所見（ 部位（ 時期： 年 月頃～ 年 月頃 ） ） ）
その他	検査（ 所見（ 部位（ 時期： 年 月頃～ 年 月頃 ） ） ）

◆GFRによる慢性期腎臓病の分類

GRF区分(mL/分/1.73m ²)
G1期: GFR ≥90mL (正常)
G2期: GFR 60~89
G3a期: GFR 45~59
G3b期: GFR 30~44
4期: GFR 15~29
5期: GFR < 15

◆尿蛋白による慢性期腎臓病の分類

		A1	A2	A3
原疾患	糖尿病	尿alb定量 (mg/day) 尿alb/Cr比 正常 <30	微量alb尿 30~299	顕性alb尿 ≥300
	高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白量 (g/day) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) 正常 <0.15	軽度蛋白尿 0.15~0.49	高度蛋白尿 ≥0.5

その他 (あり or なし)	
■病変部位 消化管	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
精巣	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
甲状腺	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
骨格筋	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
乳房	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
その他	症状、所見() 検査() 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃

※以下は治療内容についてお答え下さい。根治的治療は1st line, 2nd line, 3rd lineまででお答え下さい。
また、治療反応性についてもご記入願います。

治療 (1st line)	
積極的治療の有無	あり or なし
■IFN- α	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。 □250万 □300万 □500万 □600万 □900万 □1000万 □その他() 単位を □週3回 □その他 週に()回 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■PEG IFN- α 2a	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 □90 μ g □180 μ g □その他() を □週1回 □その他 週に()回 時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ペムラフェニブ(ゼルボラフ)	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 □1920mg/day × ()日間 or □1920mg/day 現在進行中

	時期: 年 月頃～ 年 月頃) <input type="checkbox"/> 960mg/day × ()日間 or <input type="checkbox"/> 1920mg/day 現在進行中 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> その他の投与方法 () 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	
1:	<input type="checkbox"/> ステロイド単独 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
2:	<input type="checkbox"/> ステロイド、シクロフォスファミド併用 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
3:	<input type="checkbox"/> 放射線治療 (Gy) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
4:	<input type="checkbox"/> 外科的切除 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
5:	<input type="checkbox"/> クラドリピン(ロイスタチン) <input type="checkbox"/> アナキンラ(キネレット) <input type="checkbox"/> トシリツマブ(アクテムラ) <input type="checkbox"/> インフリキシマブ(レミケード) 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
6:	<input type="checkbox"/> その他 ()
治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() : <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() : <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() : <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

治療 (2nd line)	
積極的治療の有無	あり or なし
■IFN-α	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。

	<input type="checkbox"/> 250万 <input type="checkbox"/> 300万 <input type="checkbox"/> 500万 <input type="checkbox"/> 600万 <input type="checkbox"/> 900万 <input type="checkbox"/> 1000万 <input type="checkbox"/> その他() 単位を
	<input type="checkbox"/> 週3回 <input type="checkbox"/> その他 週に()回
	時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法()
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■PEG IFN- α 2a	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 <input type="checkbox"/> 90 μ g <input type="checkbox"/> 180 μ g <input type="checkbox"/> その他() を
	<input type="checkbox"/> 週1回 <input type="checkbox"/> その他 週に()回
	時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法()
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ベムラフェニブ(ゼルボラフ)	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。 <input type="checkbox"/> 1920mg/day × ()日間 or <input type="checkbox"/> 1920mg/day 現在進行中
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 960mg/day × ()日間 or <input type="checkbox"/> 1920mg/day 現在進行中
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> その他の投与方法 ()
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	
	1: <input type="checkbox"/> ステロイド単独 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	2: <input type="checkbox"/> ステロイド、シクロフォスファミド併用 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	3: <input type="checkbox"/> 放射線治療 (Gy) 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	4: <input type="checkbox"/> 外科的切除 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	5: <input type="checkbox"/> クラドリピン(ロイスタチン) <input type="checkbox"/> アナキンラ(キネレット) <input type="checkbox"/> トシリツマブ(アクテムラ) <input type="checkbox"/> インフリキシマブ(レミケード) 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	6: <input type="checkbox"/> その他 ()
治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() : <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() : <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容()
	<input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 :⇒具体的に() <input type="checkbox"/> その他()
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

治療 (3rd line)	
積極的治療の有無	あり or なし
■IFN- α	あり or なし ⇒ありの場合、以下についても記載をお願いします。
	<input type="checkbox"/> 250万 <input type="checkbox"/> 300万 <input type="checkbox"/> 500万 <input type="checkbox"/> 600万 <input type="checkbox"/> 900万 <input type="checkbox"/> 1000万 <input type="checkbox"/> その他() 単位を
	<input type="checkbox"/> 週3回 <input type="checkbox"/> その他 週に()回
	時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■PEG IFN- α 2a	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	<input type="checkbox"/> 90 μ g <input type="checkbox"/> 180 μ g <input type="checkbox"/> その他() を
	<input type="checkbox"/> 週1回 <input type="checkbox"/> その他 週に()回
	時期: 年 月頃～ 年 月頃 他の使用法() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■ベムラフェニブ(ゼルボラフ)	あり or なし ⇒ありの場合、投与量についても記載をお願いします。
	<input type="checkbox"/> 1920mg/day × ()日間 or <input type="checkbox"/> 1920mg/day 現在進行中
	時期: 年 月頃～ 年 月頃
	<input type="checkbox"/> 960mg/day × ()日間 or <input type="checkbox"/> 1920mg/day 現在進行中 <input type="checkbox"/> その他の投与方法 () 時期: 年 月頃～ 年 月頃
■その他の治療	1: <input type="checkbox"/> ステロイド単独 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	2: <input type="checkbox"/> ステロイド、シクロフォスファミド併用 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	3: <input type="checkbox"/> 放射線治療 () Gy 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	4: <input type="checkbox"/> 外科的切除 部位() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	5: <input type="checkbox"/> クラドリピン(ロイスタチン) <input type="checkbox"/> アナキンラ(キネレット) <input type="checkbox"/> トシリツマブ(アクテムラ) <input type="checkbox"/> インフリキシマブ(レミケード) 投与量() 時期: 年 月頃～ 年 月頃
	6: <input type="checkbox"/> その他 ()
治療反応性(病変ごとに異なる場合には複数欄ご記入ください)	
症状、所見の治療反応性(1)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 :⇒具体的に()

	<input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(2)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃
症状、所見の治療反応性(3)	症状、所見の内容() <input type="checkbox"/> 改善 : <input type="checkbox"/> 身体症状・所見改善 <input type="checkbox"/> 画像所見改善 <input type="checkbox"/> 血液データ改善 : ⇒具体的に() <input type="checkbox"/> その他() 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 不変 時期: 年 月頃～ 年 月頃 <input type="checkbox"/> 増悪 時期: 年 月頃～ 年 月頃

支持療法	
ビスホスホネート	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
疼痛管理 ※WHO3段階徐痛ラダー	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 第一段階(非オピオイド鎮痛薬±鎮痛補助薬) <input type="checkbox"/> 第二段階(弱オピオイド鎮痛薬) <input type="checkbox"/> 第三段階(強オピオイド鎮痛薬) <input type="checkbox"/> その他()

血液検査

CRP	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		
ALP	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		
ESR	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		
その他 検査名() ※病勢を反映するマーカーがあれば 以下にご記入ください	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		
その他 検査名()	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		
その他 検査名()	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		
その他 検査名()	初診時	mg/L		
	1st line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	2nd line治療後	mg/L	時期:	年 月頃
	現在	mg/L		

転帰

調査票記入時の状況	生存 or 死亡
(死亡していれば)死亡時期、死因	西暦 年 月
	1. 直接死因 (Erdheim-Chester病 or その他:) 発症から死亡までの時間: 約 年・月・日
	2. 1の元となった疾患 (Erdheim-Chester病 or その他:) 発症から死亡までの時間: 約 年・月・日
	3. 2の元となった疾患 (Erdheim-Chester病 or その他:) 発症から死亡までの時間: 約 年・月・日

■遺伝子研究への参加の可否

Erdheim-Chester病の研究のため、 検体提供にご協力頂ける可能性は ございますか？	1: はい(ホルマリン保存検体) 2: はい(凍結保存検体) 3: いいえ
---	---

ご協力ありがとうございました。