

組織球症に伴う

2026年版

中枢神経変性症の診療ガイド



組織球症に続発する中枢神経変性症の 診断・治療エビデンスの創出

編集

国立研究開発法人日本医療研究開発機構AMED（難治性疾患実用化研究事業）
希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（エビデンス創出）
「組織球症に続発する中枢神経変性症の診断・治療エビデンスの創出」研究班

制作協力

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
「運動失調の医療水準、患者QOLの向上に資する研究班」

Histiocytosis-ND 診療ガイド作成ワーキンググループ



代表	塩田 曜子 (国立成育医療研究センター 小児がんセンター)
ワーキンググループ長	坂本 謙一 (信州大学医学部附属病院 小児科)
執筆メンバー (50 音順)	川原 勇太 (自治医科大学 小児科) 工藤 耕 (弘前大学医学部附属病院 小児科) 佐藤 聡美 (聖路加国際大学公衆衛生大学院) 堤 義之 (国立成育医療研究センター 放射線診断科) 早川 格 (国立成育医療研究センター 神経内科) 森本 哲 (昭和伊南総合病院 小児科) 安江 志保 (岐阜大学医学部附属病院 小児科)
文献検索	竹原 健二 (国立成育医療研究センター 政策科学研究部)
制作協力 (50 音順)	大曾根 眞也 (京都府立医科大学 小児科学) 岡田 賢 (広島大学大学院医系科学研究科 小児科学) 小野寺 理 (新潟大学・脳研究所 脳研究所長) 加藤 実穂 (国立成育医療研究センター 小児がんセンター 小児がんデータ管理科) 長谷川 龍志 (京都府立医科大学 小児科学) 東條 有伸 (東京科学大学統合イノベーション機構) 松浦 徹 (自治医科大学医学部 神経内科学) 師川 紘一 (長野県立こども病院 血液腫瘍科) <ul style="list-style-type: none">・日本組織球性腫瘍研究会 (Japan Association for Histiocytic Neoplasms: JAHN)・日本小児がん研究グループ (Japan Children's Cancer Group: JCCG) HLH/LCH 委員会・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「運動失調の医療水準、患者 QOL の向上に資する研究班」(JPMH23FC1010)
研究支援・編集	<ul style="list-style-type: none">・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED (難治性疾患実用化研究事業) 希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究 (エビデンス創出) 「組織球症に続発する中枢神経変性症の診断・治療エビデンスの創出」研究班 (JP23ek0109635)



01 緒言	P.4
02 疾患概念	P.5
03 病態	P.8
04 疫学と発症リスク因子	P.11
05 病型分類	P.14
06 臨床症状	P.15
07 バイオマーカー	P.16
08 遺伝子解析の意義	P.20
09 画像診断	P.22
10 神経症状の評価方法	P.26
11 認知機能の評価方法	P.28
12 鑑別診断	P.34
13 診断アルゴリズム	P.36
14 予後	P.38
15 治療概要	P.39
16 臨床課題 (Clinical Question)	P.40
• CQ1：LCH-ND に対して免疫グロブリン療法は有効か？	
• CQ2：LCH-ND に対して化学療法（抗がん剤治療）は有効か？	
• CQ3：LCH-ND に対して BRAF/MEK 阻害剤は有効か？	

本ガイドの Web 版および PDF 版は、以下の研究ホームページからご覧いただけます。

組織球症に続発する中枢神経変性症の診断・治療エビデンスの創出
<https://lch-nd.ncchd.go.jp/research/guide.shtml>



01 緒言



本診療ガイドは「組織球症に伴う中枢神経変性症（Histiocytosis associated neurodegenerative disease: Histiocytosis-ND）」を対象としている。ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis: LCH）に合併した中枢神経変性症（LCH associated ND: LCH-ND）に関する報告が多いものの、LCH 以外の組織球性腫瘍（non-LCH）に合併する中枢神経変性症の報告も散見されるため、全ての組織球性腫瘍に合併する中枢神経変性症（Histiocytosis-ND）を対象とした。

本診療ガイドは、Histiocytosis-ND の最新情報の普及と診療レベルの向上を目的として、15 の項目を設定し、エキスパートの先生方に執筆頂いた。本疾患は極めて稀で、かつ病態が未解明な部分が多く、Narrative review を基本とするため、Embase、MEDLINE、Cochrane、医中誌から広く本疾患に関わる文献リストを作成し、診療ガイド作成の参考資料とした。15 項目に引き続き、本疾患の治療に関しては、PICO 形式の Clinical Question (CQ) を設定し、Systematic Review を試みたが、最終的に十分なエビデンスが得られなかったため、CQ を今後の研究が推奨される臨床疑問（Future research question [FQ]）としてまとめることとした。

本診療参照ガイドが、組織球性腫瘍の診療に携わる多くの皆様の一助となれば幸いである。

なお、本診療参照ガイドは、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「組織球症に続発する中枢神経変性症の診断・治療エビデンスの創出（研究代表者：塩田曜子）」の支援を受けて作成した。

2026 年 2 月

Histiocytosis -ND 診療ガイド作成ワーキンググループ一同

02 疾患概念



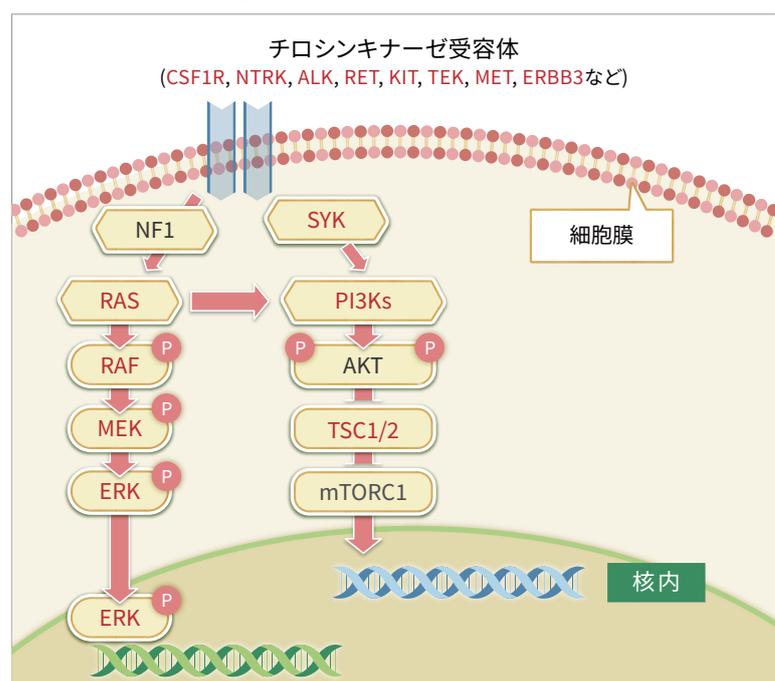
組織球症 (histiocytosis: HC) は、単球系細胞が様々な臓器に集簇し、臓器傷害をきたす疾患の総称である。その中で、集簇する組織球にがん遺伝子変異を認める疾患群を組織球性腫瘍と呼び、小児に好発するランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis: LCH) や黄色肉芽腫 (xanthogranuloma: XG)、若年成人に多いロサイ・ドルフマン病 (Rosai-Dorfman disease: RDD) や中高年に好発するエルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease: ECD) などが含まれる¹⁾。(表1) これらは、腫瘍と炎症の両者の特性を持つため、炎症性骨髄腫瘍とも呼ばれる。

表1：主な組織球性腫瘍

疾患名	好発年齢	病変 / 症状・特徴
ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans Cell Histiocytosis: LCH)	主に乳幼児 (成人にも)	溶骨、皮疹、リンパ節腫脹、肝脾腫、尿崩症など
黄色肉芽腫 (XanthoGranuloma: XG)	乳幼児 (成人にも)	皮疹、眼・肺・肝臓・頭蓋内病変など
エルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester Disease: ECD)	中高年	両側脛の骨硬化、心臓・大血管・腎周囲の線維化病変など
ロサイ・ドルフマン・デトロン病 (Rosai-Dorfman-Destombes Disease: RDD)	主に若年成人	両側頸部のリンパ節腫脹、皮膚・骨・副鼻腔・眼窩病変など
不確定樹状細胞組織球症 (Indeterminate Dendritic Cell Histiocytosis: IDCH)	中高年	皮疹病変が主、他の血液腫瘍を合併することが多い
悪性組織球性腫瘍 (Malignant Histiocytic Neoplasms: MHN)	主に成人	リンパ節腫脹、脾腫、皮膚・肺・肝臓病変など、死亡率高い
混合性組織球症 (Mixed Histiocytosis: MH)	主に成人	LCH+ECD が最も多く、次いで ECD+RDD

2010年にLCHの約半数の例で病変組織にBRAFV600E変異が検出されることが報告され²⁾、これを契機にMAP2K1などMAPK経路の遺伝子に活性化変異が次々に同定された。LCH患者の90%にMAPK経路に活性化遺伝子変異を認め³⁾、この変異はドライバー変異である⁴⁾。ECD患者にも半数近くにBRAFV600E変異を認め⁵⁾、NRASやKRAS等を含め90%にMAPK経路に活性化遺伝子変異が検出される⁴⁾。(図1)

図1：組織球症腫瘍における遺伝子変異

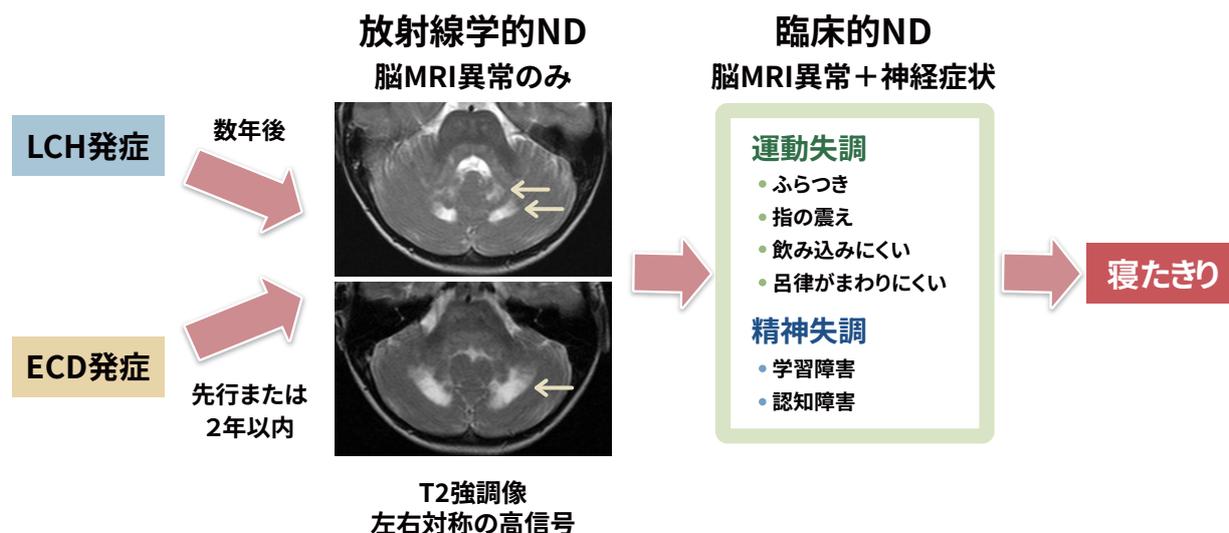


LCH において、LCH 発症から数年以上経過し、腫瘍性病変が消失した時期に、小脳失調や高次脳機能障害が非可逆的に進行する**中枢神経変性症**（neurodegenerative disease: ND）が続発することが、1990 年代前半から知られていた⁶⁾。ECD においても、診断時から徐々に進行する同様の ND の存在が、1990 年代半ばから知られていた⁷⁾。最近、XG においても、同様の ND が報告されている⁸⁾。

LCH 診断時に **LCH 関連 ND**（LCH-ND）を認めることは極めてまれである。多くの場合、LCH 診断後 3 年以上経過し、初期の腫瘍性病変が消失した時期に、脳 MRI で小脳歯状核・基底核・橋に T2 高信号の左右対称性の造影効果のない異常信号が出現・進行し⁹⁾、次第に進行して小脳や大脳の萎縮が現れる^{10,11)}。MRI 異常のある例の 25% は、数年以内に小脳失調などの運動障害や、知能低下、学習障害、性格変化などの高次脳機能障害が出現する^{9,12)}。（図 2）

ECD 関連 ND（ECD-ND）においても、脳 MRI で LCH-ND と同様の所見を認めるが、LCH-ND より早期に発現する。脳 MRI 異常や神経症状が出現する時期は、ECD 診断に先行または同時が 60% 近く、ECD 診断から 2 年以内が 30% 近くを占める。ECD-ND 患者の 80% に、神経症状出現時に骨病変や後腹膜線維症などの ECD の活動性病変を認める^{13,14)}。（図 2）

≫ 図 2：LCH 関連中枢神経変性症の典型的な経過



JXG 関連 ND(JXG-ND) の報告は 1 報(2 例)⁴⁾ しかなく、1 例は JXG 診断時に脳 MRI 異常を認めその数年後に神経症状を発症した。もう 1 例は再発時に一過性に脳 MRI 異常と神経症状を認めた。

RDD 関連 ND(RDD-ND) の報告はリンパ節型に合併した 1 例のみであり、リンパ節腫大に先行して小脳症状が出現していた¹⁵⁾。

参考文献

01. McClain KL, Bigenwald C, Collin M, et al. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7: 73.
02. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116: 1919-1923.
03. Durham BH, Lopez Rodrigo E, Picarsic J, et al. Activating mutations in CSF1R and additional receptor tyrosine kinases in histiocytic neoplasms. *Nat Med* 2019; 25: 1839-1842.
04. Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014; 211: 669-683.
05. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012; 120: 2700-2703.
06. Grois N, Barkovich AJ, Rosenau W, et al. Central nervous system disease associated with Langerhans' cell histiocytosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 245-254.
07. Fukazawa T, Tsukishima E, Sasaki H, et al. Erdheim-Chester disease and slowly progressive cerebellar dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 238-240.
08. Daifu T, Umeda K, Yokoyama A, et al. Juvenile xanthogranuloma manifesting with LCH-associated neurodegenerative disease-like radiological findings. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71:e31043.
09. Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, et al. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2008; 153: 127-132.
10. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol*. 2006; 16: 2074-2082.
11. Prosch H, Grois N, Wnorowski M, et al. Long-term MR imaging course of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1022-1028.
12. Heritier S, Barkaoui MA, Miron J, et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol* 2018; 183: 608-617.
13. Chiapparini L, Cavalli G, Langella T, et al. Adult leukoencephalopathies with prominent infratentorial involvement can be caused by Erdheim-Chester disease. *J Neurol*. 2018; 265: 273-284.
14. Riso V, Nicoletti TF, Rossi S, et al. Neurological Erdheim-Chester Disease Manifesting with Subacute or Progressive Cerebellar Ataxia: Novel Case Series and Review of the Literature. *Brain Sci*. 2022; 13: 26.
15. Candeias da Silva C, Pedroso JL, Moraes FM, et al. Teaching NeuroImages: Rosai-Dorfman disease presenting with progressive early-onset cerebellar ataxia. *Neurology*. 2013; 81: e27-28.

03 病態



組織球症に伴う中枢神経変性症（Histiocytosis-ND）患者の脳病変では、CD8 陽性 T 細胞とマクロファージの浸潤による著明な炎症像があり、ミクログリアの活性化、神経細胞喪失、軸索腫大、グリオーシスがみられる¹⁻⁵⁾。これらのことから、Histiocytosis-ND は、慢性炎症による神経細胞および軸索の損傷、すなわち炎症性神経変性と考えられる（図 1）。

LCH-ND 患者は 90% 以上が BRAFV600E 変異陽性例であり、BRAFV600E 陽性の LCH 患者は、陰性患者に比べ 10 倍以上も LCH-ND を続発する率が高い⁶⁾。Erdheim-Chester 病（ECD）に生ずる中枢神経変性症（ECD-ND）例も、ほとんどが BRAFV600E 変異陽性である⁷⁾。

LCH-ND 患者では、BRAFV600E 変異アレルが髄液中で検出されることは稀（10%）であるが、LCH の腫瘍性病変が消失している時期であっても、末梢血単核球中には高率に BRAFV600E 変異アレルが検出される（LCH 治療開始前：ND 患者 59% vs. 非 ND 患者 15%、腫瘍性病変消失時期：ND 患者 22% vs. 非 ND 患者 0%）⁴⁾。また、髄液中で炎症性サイトカイン / ケモカインである osteopontin（OPN）が上昇しており、脳病変では血管周囲に OPN を高発現した BRAFV600E 変異陽性のマクロファージの浸潤を認める⁴⁾。

造血幹細胞に BRAFV600E 変異を発現させたトランスジェニックマウスは、高リスク LCH 類似の病像を呈し、末梢血中に発がん性遺伝子誘発性細胞老化の特性、すなわち TNF- α に代表される炎症性サイトカインを過剰に分泌する senescence-associated secretory phenotype（SASP）およびアポトーシス耐性を示す BRAFV600E 変異陽性の単球系細胞が検出される⁸⁾。この細胞が血液脳関門を破壊して脳実質内に侵入し、そこで炎症性マクロファージに分化して、脳幹や小脳に集簇し、炎症性神経変性を引き起こすと考えられる⁸⁾（図 1）。このとき、脳内に浸潤している炎症性マクロファージの大半は BRAFV600E 変異陰性であり、BRAFV600E 変異陽性の割合は 10% 弱である。おそらくこれは、BRAFV600E 変異陰性の単球系細胞も SASP によって老化細胞となり⁹⁾、脳内に浸潤しやすくなって脳病変を増悪させている可能性が考えられる。

BRAFV600E 変異を導入した人工多能性幹細胞（iPSC）から分化した造血幹細胞は、CD14⁺ 前駆細胞からミクログリア様細胞へと分化する。このミクログリア様細胞は iPSC 由来神経細胞を傷害する¹⁰⁾。

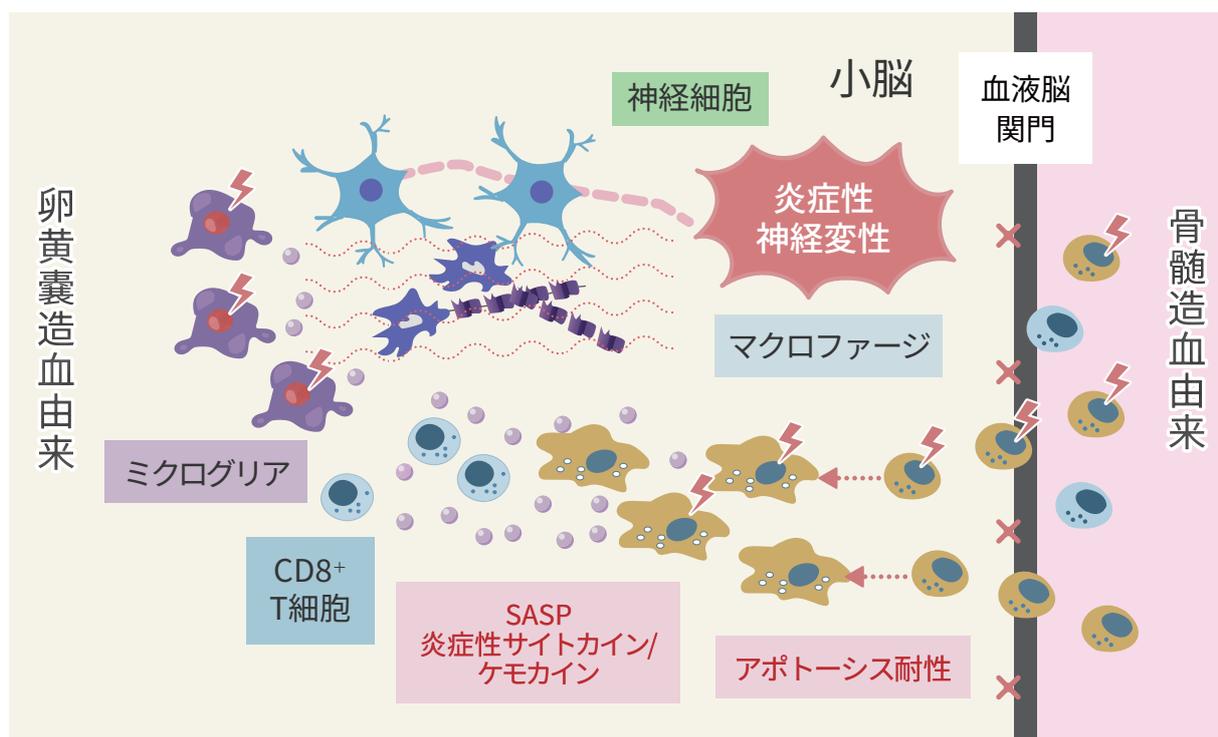
一方、骨髄造血ではなく、卵黄嚢造血由来の組織常在性マクロファージであるミクログリアに遺伝子変異が入り、神経変性を引き起こすという説もある¹¹⁾。卵黄嚢赤血球骨髄前駆細胞に BRAFV600E 変異を導入したトランスジェニックマウスは、腫瘍性の全身性病変は呈さないが、Histiocytosis-ND と同様の活性化ミクログリアの蓄積と重篤な遅発性神経変性疾患を引き起こす。

直近の報告⁵⁾では、LCH および ECD 患者ともに、明らかな神経症状を認めない例においても、橋や小脳、海馬に BRAFV600E 変異陽性のミクログリア様細胞の活性化を伴う炎症、神経細胞の消失、軸

索腫大がみられる。このミクログリア様細胞は、骨髄由来の例もあるが、骨髄由来が証明できない（卵黄囊造血由来の常在性マクロファージ由来が疑われる）例もある（図 1）。この両方で臨床像に違いはない。

これらのことから、LCH-ND は「ミクログリアのクローン性増殖による進行性の中樞神経障害」として理解されつつある。BRAFV600E 変異など MAPK 経路のドライバー変異を有するミクログリア様細胞が、脳内で慢性的な炎症反応を引き起こし、ニューロンの脱落およびグリアの異常増殖を誘導することが明らかとなった。また、ミクログリア変異クローンの起源には、末梢血由来と脳内常在由来の 2 種類が存在する可能性が示唆されるが、その組織球の起源についてはさらなる研究が必要である。

≫ 図 1：BRAFV600E 変異陽性単球系細胞による炎症性神経変性



末梢血中の BRAFV600E 変異（赤稲妻）陽性単球系細胞は発がん遺伝子誘発性老化（オレンジ色）をきたしており、SASP を示し炎症性サイトカイン/ケモカインを分泌し、アポトーシス耐性である。血液脳関門を破壊して脳実質内に侵入し、炎症性マクロファージに分化して、脳幹や小脳に集簇し、CD8 陽性 T 細胞と共に炎症性神経変性を引き起こす。BRAFV600E 変異陰性単球系細胞も SASP によって細胞老化をきたし脳内に浸潤する。

活性化した BRAFV600E 変異（赤稲妻）陽性の卵黄囊造血由来の組織常在性マクロファージ（ミクログリア）が関与している可能性もある。

参考文献

01. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005; 128: 829-838.
02. Chiapparini L, Cavalli G, Langella T, et al. Adult leukoencephalopathies with prominent infratentorial involvement can be caused by Erdheim-Chester disease. *J Neurol.* 2018; 265: 273-284.
03. Riso V, Nicoletti TF, Rossi S, et al. Neurological Erdheim-Chester Disease Manifesting with Subacute or Progressive Cerebellar Ataxia: Novel Case Series and Review of the Literature. *Brain Sci.* 2022; 13: 26.
04. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 2018; 124: 2607-2620.
05. Vicario R, Fragkogianni S, Pokrovskii M, et al. Role of clonal inflammatory microglia in histiocytosis-associated neurodegeneration. *Neuron.* 2025; 113: 1065-1081.e13.
06. Heritier S, Barkaoui MA, Miron J, et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol* 2018; 183: 608-617.
07. Chiapparini L, Cavalli G, Langella T, et al. Adult leukoencephalopathies with prominent infratentorial involvement can be caused by Erdheim-Chester disease. *J Neurol.* 2018; 265: 273-284.
08. Wilk CM, Cathomas F, Török O, et al. Circulating senescent myeloid cells infiltrate the brain and cause neurodegeneration in histiocytic disorders. *Immunity.* 2023; 56: 2790–2802.
09. Biavasco R, Lettera E, Giannetti K, et al. Oncogene-induced senescence in hematopoietic progenitors features myeloid restricted hematopoiesis, chronic inflammation and histiocytosis. *Nat Commun.* 2021; 12: 4559.
10. Abagnale R, Schwentner R, Soussia-Weiss PB, et al. BRAF V600E induces key features of LCH in iPSCs with cell type-specific phenotypes and drug responses. *Blood.* 2025; 145: 850–865.
11. Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T, et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature.* 2017; 549: 389-393.

04 疫学と発症リスク因子



Histiocytosis-NDのうち、LCH-NDのほとんどは小児期発症のLCHに続発したものであり、成人発症のLCHにLCH-NDが続発することは極めて稀である¹⁾。小児LCH患者の24%が、脳MRI異常のみで神経症状を呈さない放射線学的ND (radiological ND: rND) を続発する²⁾。日本の小児LCHの新規発症数は年間70例ほどであることから、日本でのLCH-rND新規患者は年間15例ほどと推計される。

rNDに続いて神経症状を併発する臨床的ND (clinical ND: cND) については、日本の小児多発骨型 / 多臓器型LCHのコホート^{3,4)}と、フランスのコホート⁵⁾とで、LCH診断後15年時点で累積続発率は6%近くである。よって、日本でのLCH-cND新規患者は年間4例ほどと推計される。LCH-cNDと診断された患者の年齢は、日本のコホートでは中央値7.9歳 (幅4.0-14.5)、フランスのコホートでは中央値9.2歳 (幅3.4-25.8) である。LCH-cNDの続発率に男女差はない (表1)。

眼窩や上顎などの顔面骨、側頭骨、頭蓋底、副鼻腔を構成する骨に病変のあるLCH症例は、中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus: CDI) の併発リスクが高い (2.6倍) ため、これらの病変は「中枢神経 (central nervous system: CNS) リスク部位」と呼ばれる⁶⁾。CNSリスク部位の病変は、LCH-ND続発のリスク因子でもある⁵⁾。

CDIを併発した例を5年間以上観察すると、76%がLCH-rNDを続発する⁷⁾。LCH-cND続発率は、CDI併発例 (13.2~20.0% vs. 0.7~1.9%)^{4,5)}、再発例 (特にCNS部位への)^{4,5)}において有意に高い。フランスのコホートの解析ではLCH-cND患者のほとんど (94%) にLCH病変組織でBRAFV600E変異を認め、LCH-cNDの累積続発率はBRAFV600E変異陽性群で有意に高い (22.8% vs. 1.3%)⁵⁾。米国からの報告でも、LCH-cND患者の93%がBRAFV600E変異陽性である⁸⁾ (表1)。

Erdheim-Chester病 (ECD) では、脳MRI検査で20%近くに小脳や脳幹部に左右対称性の信号異常、10%余りに脳萎縮といった、ND所見を認める^{9,10)}。日本でのECDの新規発症数は年間数例であることから、ECD関連ND (ECD-ND) 新規例は年間1例ほどと推計される。ECD-NDの報告例はすべて50歳前後の成人で、男性が多い^{11,12)} (表1)。

ECD-NDの例には、頭蓋顔面骨の病変^{11,12)}、CDI併発¹¹⁾、BRAFV600E変異が多い^{10,11)}ことから、LCH-NDと同様に、これらはECD-NDのリスク因子と考えられる (表1)。

黄色肉芽腫症 (Xanthogranuloma : JXG) 関連ND (JXG-ND) の報告は1報 : 2例¹³⁾のみで、1例は皮疹とCDIを、もう1例は皮疹、汎血球減少、肝脾腫を伴っていた。2例とも免疫染色でBRAFV600E変異蛋白は陰性、1例は遺伝子解析でもBRAFV600E変異は陰性であった。

Rosai-Dorfman病 (RDD) 関連ND (RDD-ND) の報告はリンパ節型に併発した1例のみ¹⁴⁾で、遺伝子変異については不明である。よって、JXG-NDおよびRDD-NDの頻度や発症リスク因子は不明である。

» 表1：LCH-NDとECD-NDの特徴

		LCH-ND	ECD-ND
頻度	rND	24%、日本で年間 15 例	約 20%、日本で年間 1 例
	cND	6%、日本で年間 4 例	
続発年齢		8-9 歳に多い	50 歳前後
性別		男女差なし	男性が多い
リスク因子		頭蓋顔面骨病変、中枢性尿崩症、BRAFV600E 変異	

参考文献

01. Spagnolo F, Leopizzi E, Cardamone R, et al. Neurodegeneration in the course of Langerhans cell histiocytosis. *Neurol Sci* 2012; 33: 605-607.
02. Laurencikas E, Gavhed D, Stalemark H, et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 250-257.
03. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, et al. Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: Results from the JLSG-96/02 studies. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27454.
04. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, et al. Long-term complications in uniformly treated paediatric Langerhans histiocytosis patients disclosed by 12 years of follow-up of the JLSG-96/02 studies. *Br J Haematol* 2021; 192: 615-620.
05. Heritier S, Barkaoui MA, Miron J, et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol* 2018; 183: 608-617.
06. Grois N, Potschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228-233.
07. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:59-65.
08. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 2018; 124: 2607-2620.
09. Cohen Aubart F, Idbaih A, Galanaud D, et al. Central nervous system involvement in Erdheim-Chester disease: An observational cohort study. *Neurology*. 2020; 95: e2746-e2754.
10. Zahergivar A, Firouzabadi FD, Homayounieh F, et al. Central nervous system involvement in Erdheim-Chester disease: a magnetic resonance imaging study. *Clin Imaging*. 2024; 115: 110281.
11. Chiapparini L, Cavalli G, Langella T, et al. Adult leukoencephalopathies with prominent infratentorial involvement can be caused by Erdheim-Chester disease. *J Neurol*. 2018; 265: 273-284.
12. Riso V, Nicoletti TF, Rossi S, et al. Neurological Erdheim-Chester Disease Manifesting with Subacute or Progressive Cerebellar Ataxia: Novel Case Series and Review of the Literature. *Brain Sci*. 2022; 13: 26.
13. Daifu T, Umeda K, Yokoyama A, et al. Juvenile xanthogranuloma manifesting with LCH-associated neurodegenerative disease-like radiological findings. *Pediatr Blood Cancer*. 2024; 71: e31043.
14. Candeias da Silva C, Pedroso JL, Moraes FM, et al. Teaching NeuroImages: Rosai-Dorfman disease presenting with progressive early-onset cerebellar ataxia. *Neurology*. 2013; 81: e27-28.

05 病型分類

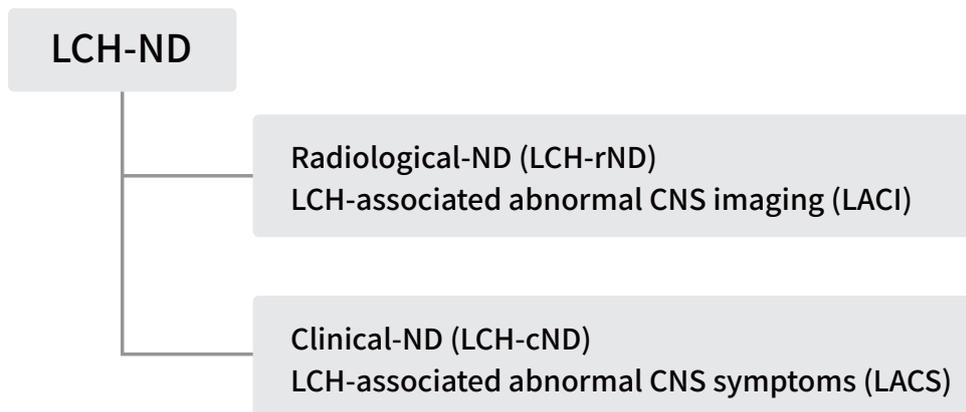


LCH-ND は、神経症状の有無によって大きく2つに分類される。発症初期段階として、特徴的な頭部MRI 画像所見を呈するが、神経症状を認めない「放射線学的 LCH-ND (radiological LCH-ND: LCH-rND)」と、画像所見に加えて神経症状を有する「神経学的 LCH-ND(Clinical LCH-ND: LCH-cND)」に分類される (図 1)。

LCH のフォローアップ中に定期検査で rND に気付かれ、数年かけて cND へと進行する、という経過をたどる。

北米のグループ (North American Consortium for Histiocytosis, NACHO) は、LCH-rND および LCH-cND に対応するものとして、それぞれ “LCH-associated abnormal CNS imaging (LACI)” と “LCH-associated abnormal CNS symptoms(LACS)” という用語を用いることを提唱している (図 1)。

» 図1：LCH-ND の分類



参考文献

01. Yeh EA, Greenberg J, Abla O, et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: Current views and new vistas. *Pediatr Blood Cancer*. 2017.

06 臨床症状



組織球症に続発する中枢神経変性症は、典型例では LCH の診断・治療後、脳 MRI の異常が先行し、病初期には神経症状はみられない。このような「症状はないが MRI 画像上の信号変化のみが捉えられる時期」を経て、数年かけて脳 MRI 異常が進行すると、次第に神経症状が明らかとなる。

小脳歯状核を中心とした異常を反映して、主には小脳性運動失調症による症状をきたす。すなわち、失調性歩行、協調運動障害、測定障害、筋緊張の低下、振戦、眼振や眼位のずれなど眼球運動異常、構音障害、嚥下機能の低下などがみられる。

小脳性運動失調が中等度以上ある患者では、錐体路兆候を伴う痙性麻痺がみられることがある。限局性学習症（学習障害）や性格変化、情動の不安定、認知機能の障害など、さまざまな程度の高次脳機能障害を認めることもある。

小児期に病態が発症した場合には、知的発達症（知的障害）、限局性学習症（学習障害）、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症などの神経発達症を生じうる。

一方、神経症状の発症が思春期以降の場合は、認知機能の障害、短期記憶の障害、情動失禁および性格変化などの症状が知られている¹⁾。

組織球症に続発する中枢神経変性症の進行の速度や重症度には、症例毎に大きな幅がある。神経症状発症から数年以内に自由な歩行が困難となり、学習にも影響が出る症例がいる一方で、10年以上ほぼ無症状、あるいは症状が固定しそれ以上進行しない症例も経験される²⁾。

経過中に LCH が再発する場合もあり、MRI 画像評価とあわせ、長期に症状経過を見守る必要がある。

参考文献

01. Yeh EA, Greenberg J, Abla O, et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: Current views and new vistas, *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e26784.
02. McClain, K. L., Picarsic, J., Chakraborty, R., et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 124: 2607-2620, 2018.

07 バイオマーカー



Histiocytosis-ND のバイオマーカーとして期待されているのは、炎症性サイトカインである IL-17A や osteopontin (OPN)、神経細胞に特異的な蛋白で、軸索や樹状突起の主要な細胞骨格成分であるニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain : NFL) である¹⁷⁻¹⁹⁾。

LCH は炎症性骨髄腫瘍と言われるように、病変部には T リンパ球、マクロファージ、形質細胞、好酸球、破骨細胞様多核巨細胞、好中球、NK 細胞などの様々な炎症細胞が浸潤しており¹⁾、病変部で多量のサイトカイン・ケモカインが産生されている²⁾。LCH の血清中では、様々なサイトカイン・ケモカインが上昇している³⁾。

IL-17A

活動性の LCH 患者において、健常対照群と比較して血清中で IL-17A が上昇していること⁴⁾、LCH 患者の末梢血では健常対照群と比較して IL-17A 産生単球の割合が高く、その割合が LCH の疾患活動性と相関すること⁵⁾、多臓器型 LCH において、単一臓器型 LCH と比較して LCH 細胞の IL-17A レセプターの蛋白発現レベルが有意に高いこと⁶⁾、から IL-17A が LCH の病態形成に強く関わっていると考えられている。

IL-17A は、T helper 17 (Th17) 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、CD8+T 細胞などの様々な細胞によって産生される炎症性サイトカインであり、関節リウマチや多発性硬化症などの慢性炎症性自己免疫疾患の発症に関与している。血漿中 IL-17A は LCH-ND 未発症患者と比較して LCH-ND 患者で有意に上昇し⁷⁾、1 例報告ではあるものの、血漿および髄液中 IL-17A が LCH-ND の病勢と相関することが報告されている⁸⁾。IL-17A が LCH-ND の診断および病勢評価に有用なマーカーとなる可能性がある。

OPN

OPN は、炎症性サイトカインとしての Th1 細胞や Th17 細胞の産生促進作用⁹⁾、ケモカインとしての組織球および単球のリクルート作用^{10), 11)}、破骨細胞の活性化¹²⁾、などの多機能を有する糖タンパクであり、LCH 細胞で高発現している¹³⁾。

また、リスク臓器浸潤陽性の多臓器型 LCH において、リスク臓器浸潤陰性の多臓器型 LCH や単一臓器型 LCH と比較して血清中の OPN が上昇しており、その病態形成に強く関わっている¹⁴⁾。下垂体後葉病変を有する LCH 患者では、髄液中 OPN が上昇することが示されている¹⁵⁾。さらに、副腎白質ジストロフィーやアルツハイマー病などの LCH-ND 以外の神経変性疾患や、LCH-ND を合併していない LCH と比較して、LCH-ND においては髄液中の OPN が高値であり、LCH-ND の脳病変では OPN が高発現している¹⁶⁾。

これらのことから、OPN は LCH-ND の診断に有用なマーカーとして期待されている。

NFL

ニューロフィラメントは神経細胞に存在する 10nm 径の円筒状構造をとる中間径フィラメントであり、NFL、ニューロフィラメント中鎖およびニューロフィラメント重鎖、 α -interneurin で構成される。神経細胞が障害を受けると、その構成成分が脳脊髄液中へ放出され、さらに末梢血液中にも漏出する。

ニューロフィラメントの構成成分の中で、NFL は最も多く存在し可溶性が高いため、神経細胞障害のマーカーとして注目されており、様々な神経変性疾患で検討されている。慢性炎症性脱髄疾患である多発性硬化症では、血液中の NFL 濃度が病勢および治療効果のバイオマーカーとして有用であることが示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

LCH-ND においても、髄液中²⁰⁾ および血漿中²¹⁾ NFL が高値であることが報告されている。最近、BRAFV600E 変異を遺伝子導入した iPS 細胞由来ミクログリア様細胞と共培養した iPS 細胞由来ニューロンが、神経細胞の損傷と NFL の放出を伴う神経変性の徴候を示すことが報告されている²²⁾。

さらに、髄液中の NFL は、LCH-ND において MAPK 阻害剤により治療効果が得られると低下し、MAPK 阻害剤中止後に上昇することが示され、LCH-ND の病勢および治療効果の評価に有用な可能性がある²³⁾。

LCH-ND 以外の Histiocytosis-ND において、LCH と同様に IL-17 や OPN がバイオマーカーとなるかは明らかではない。

一方、中枢神経病変を合併した Erdheim-Chester 病 (ECD) を多く含む成人組織球性腫瘍において、血液中 NFL が高値であることが示されている²⁴⁾。NFL は神経細胞が障害を受けると放出されるため、LCH-ND 以外の Histiocytosis-ND においてもバイオマーカーとして有用である可能性がある。

また、少数例ではあるが LCH-ND 1 例および ECD-ND 1 例において、炎症性サイトカインであるネオプテリンが髄液中で上昇していることが報告されている²⁵⁾。ネオプテリンは、T 細胞や NK 細胞から産生される IFN- γ により活性化された単球、マクロファージ、樹状細胞、血管内皮細胞から産生されることから、細胞性免疫の活性化マーカーとして用いられている。

髄液ネオプテリンは、中枢神経系の炎症マーカーとして用いられており、脳炎・脳症のほか、急性ならびに慢性炎症性疾患で高値を示すため、Histiocytosis-ND のバイオマーカーとしても有用な可能性がある。

以上のように、炎症性サイトカインおよび NFL が、LCH-ND のバイオマーカーとして報告されているが、いずれも少数例での検討であるため、今後多数例での検証が必要である。また、臨床試験においてその意義を確認する必要がある。さらに、LCH-ND 以外の Histiocytosis-ND での検証も今後の課題である。

参考文献

01. Bechan GI, Egeler RM, Arceci RJ. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int Rev Cytol.* 2006; 254: 1-43.
02. de Graaf JH, Tamminga RY, Dam-Meiring A, et al. The presence of cytokines in Langerhans' cell histiocytosis. *J Pathol.* 1996; 180: 400-406.
03. Morimoto A, Oh Y, Nakamura S, et al; Japan Langerhans cell histiocytosis Study Group. Inflammatory serum cytokines and chemokines increase associated with the disease extent in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine.* 2017; 97: 73-79.
04. Coury F, Annels N, Rivollier A, et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med.* 2008; 14: 81-87.
05. Lourda M, Olsson-Åkefeldt S, Gavhed D, et al. Detection of IL-17A-producing peripheral blood monocytes in Langerhans cell histiocytosis patients. *Clin Immunol.* 2014; 153: 112-122.
06. Murakami I, Morimoto A, Oka T, et al. IL-17A receptor expression differs between subclasses of Langerhans cell histiocytosis, which might settle the IL-17A controversy. *Virchows Arch.* 2013; 462: 219-228.
07. Ismail MB, Åkefeldt SO, Lourda M, et al. High levels of plasma interleukin-17A are associated with severe neurological sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine.* 2020; 126: 154877.
08. Lourda M, Olsson-Åkefeldt S, Gavhed D, et al. Adsorptive depletion of blood monocytes reduces the levels of circulating interleukin-17A in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2016; 128: 1302-1305.
09. Uede T. Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases. *Pathol Int.* 2011; 61: 265-280.
10. Lund SA, Wilson CL, Raines EW, et al. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via α 4 and α 9 integrins and survival via the α 4 integrin. *J Cell Biochem.* 2013; 114: 1194-1202.
11. Zheng W, Li R, Pan H, et al. Role of osteopontin in induction of monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1beta through the NF-kappaB and MAPK pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1957-1965.
12. Nakamura I, Duong LT, Rodan SB, et al. Involvement of alpha(v)beta3 integrins in osteoclast function. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25: 337-344.
13. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 2010; 184: 4557-4567.
14. Oh Y, Morimoto A, Shioda Y, et al; Japan LCH Study Group. High serum osteopontin levels in pediatric patients with high risk Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine.* 2014; 70: 194-197.
15. Li N, Cui L, Ma H, et al. Osteopontin is highly secreted in the cerebrospinal fluid of patient with posterior pituitary involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42: 788-795.

16. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018; 124: 2607-2620.
17. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017; 89: 2230-2237.
18. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al; Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017; 81: 857-870.
19. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*. 2019; 92: e1007-e1015.
20. Gavhed D, Akefeldt SO, Osterlundh G, et al. Biomarkers in the cerebrospinal fluid and neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Dec 15;53 (7):1264-70.
21. Sveijer M, von Bahr Greenwood T, Jädersten M, et al. Screening for neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis with neurofilament light in plasma. *Br J Haematol*. 2022; 198: 721-728.
22. Abagnale G, Schwentner R, Ben Soussia-Weiss P, et al. BRAF V600E induces key features of LCH in iPSCs with cell type-specific phenotypes and drug responses. *Blood*. 2025; 145: 850-865.
23. Henter JI, Kvedaraite E, Martín Muñoz D, et al. Response to mitogen-activated protein kinase inhibition of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis monitored by cerebrospinal fluid neurofilament light as a biomarker: a pilot study. *Br J Haematol*. 2022; 196: 248-254.
24. Banks SA, Decker P, Flanagan EP, et al; Mayo Clinic-University of Alabama at Birmingham Histiocytosis Working Group and Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology at Mayo Clinic. Blood neurofilament light chain measurements in adults with CNS histiocytic neoplasms. *Blood Cancer J*. 2024; 14: 153.
25. Razanamahery J, Samson M, Idbaih A, et al. Increased neopterin in cerebrospinal fluid in active adult neurohistiocytosis. *Hematol Oncol*. 2023; 41: 762-767.

08 遺伝子解析の意義



BRAFV600E 変異は、LCH および ECD の疾患の約 50 ～ 60%の腫瘍組織で認められるが、組織球性腫瘍関連中枢神経変性症（Histiocytosis-ND）においては、ほぼ全例で検出される¹⁻⁵⁾。

さらに、遺伝子変異の同定は、病変部の脳組織のみならず、末梢血や髄液などからも可能であると報告されている^{1,2,5)}。

McClain らは、LCH - ND 症例の脳組織、末梢血単核球、髄液において、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）を用いて BRAFV600E 変異を解析した。その結果、脳組織では LCH-ND 患者の脳生検または剖検 3 例すべてで BRAFV600E 陽性細胞を確認し、髄液では LCH-ND 症例 20 例中 2 例（10%）で陽性であった。

さらに、末梢血単核球では、LCH-ND 発症群 17 例中 10 例（59%）で変異が検出され、非発症群と比較して有意に高い頻度であることが示された¹⁾。BRAFV600E 変異陽性末梢血単核球の存在は、LCH-ND 合併と強く相関（感度 0.59、特異度 0.86; $P < 0.0001$ ）する。LCH-ND 患者の脳内で検出される変異細胞は血液由来のクローンであることから、全身病変と中枢神経変性病変は共通の造血起源を有することが示唆された。

Shimizu らは、無症候性の放射線学的 LCH-ND 症例 5 例中 3 例で末梢血単核球から BRAFV600E が検出された一方、血漿無細胞 DNA の解析では変異が認められなかったと報告した。

このことは、活動性病変がなく神経症状がない LCH-ND 患者においても、微量な BRAFV600E 変異陽性細胞を末梢血単核球からドロップレットデジタル PCR (ddPCR) で検出できる場合があることを示し、この手法は LCH-ND の早期診断に有用であることが示唆された²⁾。

Histiocytosis-ND の病態機序解明に関しては、Mass らは、中枢神経変性症を伴う LCH、ECD、JXG の 5 症例すべてにおいて、患者脳組織から BRAFV600E 陽性のミクログリア様細胞を検出したと報告している。

さらに、マイクログリア前駆細胞に BRAFV600E を発現させた遺伝子改変マウスによって、胎児期 EMP 系列における BRAFV600E 変異がミクログリアのクローン増殖と活性化を引き起こし、晩発性神経変性を誘発することを実証するとともに、この晩発性神経変性が BRAF 阻害により改善可能であることを示した³⁾。

一方、Abagnale らは、ゲノム編集により樹立した BRAFV600E 変異導入人工多能性幹細胞（iPSC）により LCH 疾患モデルを作製し、造血前駆細胞（CD34+ 細胞）から単球系への偏った分化（骨髄単球系への偏向）が生じ、CD1a+/CD207+ の LCH 様樹状細胞およびミクログリア様細胞へ分化することを確認した。この iPSC モデルで得られた CD14+ 前駆細胞由来のミクログリア様細胞は神経毒性を示し、骨髄由来の前駆細胞が LCH-ND における病原性ミクログリアへ分化する仮説が支持された⁴⁾。

さらに、Vicario らは、剖検例の解析によって、Histiocytosis-ND 患者の脳内において BRAFV600E 変異がミクログリアに限定して広範囲に存在することを明らかにした。

小児例では脳内にのみ変異クローンが認められ、末梢からは検出されないのに対し、成人例、特に ECD による Histiocytosis-ND では、末梢血および骨髄にも BRAFV600E 変異クローンが存在することを報告した⁵⁾。

以上の知見は、ディープシーケンスや ddPCR による高感度な遺伝子検査が、Histiocytosis-ND の病態解明およびクローン性造血や BRAFV600E 陽性末梢血単核球の検出に有用であること、放射線診断や臨床症状と組み合わせることで、Histiocytosis-ND の早期診断とモニタリングに大きく寄与することを示している。

参考文献

01. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018; 124: 2607–2620.
02. Shimizu S, Sakamoto K, Kudo K, et al. Detection of BRAF V600E mutation in radiological Langerhans cell histiocytosis-associated neurodegenerative disease using droplet digital PCR analysis. *Int J Hematol*. 2023; 118: 119–124.
03. Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T, et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature*. 2017; 549: 389–393.
04. Abagnale R, Schwentner R, Soussia-Weiss PB, et al. BRAFV600E induces key features of LCH in iPSCs with cell type-specific phenotypes and drug responses. *Blood*. 2025; 145: 850–865.
05. Vicario R, Fragkogianni S, Pokrovskii M, et al. Role of clonal inflammatory microglia in histiocytosis-associated neurodegeneration. *Neuron*. 2025; 113: 1065-1081.e13.



ランゲルハンス細胞組織球症の中樞神経病変には、下垂体などに生じる肉芽腫性（占拠性）病変以外に、小脳や大脳基底核などに生じる MRI の信号異常を呈する非占拠性病変がある¹⁻⁵⁾。このような非占拠性病変の生検や剖検の病理像では CD1a 陽性細胞は見られず、T 細胞性炎症とともに神経細胞の損失と軸索変性を認め³⁾、これらの非占拠性病変は神経変性性変化を示唆するものと考えられている。

1 LCH-ND 画像所見の特徴

最も典型的な所見は、左右対称性の小脳歯状核および大脳基底核病変である。小脳病変の頻度が最も高く、多くの症例は T2 強調像や FLAIR で小脳灰白質に対称性の高信号を呈する。T1 強調画像では、低信号から高信号を呈する。ときに病変は周囲の白質に及ぶ。進行した病変では、小脳や中脳の萎縮や、小脳に T1 強調像でも T2 強調像でも髄液に近い信号異常を呈する。

大脳基底核病変は、左右対称性の T1 強調像で高信号、T2 強調像での様々な信号強度を呈する。これらの病変は通常、造影増強や圧排効果を伴わないが、石灰化を認めることがある^{6,7)}。

MRI 画像での鑑別診断には、神経変性疾患を含む様々な疾患が含まれる^{2,5,6)}。歯状核の病変は、遺伝性歯状核淡蒼球萎縮症および Krabbe 病などで、基底核（特に淡蒼球）の病変は、Hallervorden-Spatz 症候群などでも認められる。脳腱黄色腫症では、小脳歯状核と大脳基底核の両方が侵される^{2,5,6)}。

過去にガドリニウム造影剤（特に直鎖型）の投与既往がある場合、ガドリニウムの蓄積により T1 強調像で基底核や歯状核が高信号を呈することが⁸⁾、また、慢性肝不全患者では、T1 強調画像で基底核の高信号が観察されることがあるので注意を要する。

信号異常が軽微で異常所見かどうか判定困難な場合には、正常児や過去画像との比較が有用なことがある。

LCH-ND では大脳白質¹⁻⁴⁾ や橋^{1-3,5)} の信号異常も報告されている。大脳白質病変では、びまん性もしくは斑状のしばしば左右対称性の異常などが¹⁻⁴⁾、橋病変は、橋被蓋の T2 高信号や橋錐体路の対称性 T2 高信号などが報告されている¹⁻⁵⁾。

LCH-ND の画像診断およびモニタリングでは MRI が主要な役割を担っている。しかし、conventional な撮像法である T1WI や T2WI/FLAIR による画像所見の変化と臨床症状の変化は相関しないとする報告が多い。MRI 以外の手法を用いた報告が少数ある。FDG-PET や核磁気共鳴スペクトロスコピー所見は MRI 所見と比較的良好な相関があるとする報告がある。

Ribeiro らは、7 例の FDG-PET を行った LCH-ND 症例を検討し、FDG-PET が MRI で異常信号が出現する前に ND-LCH を早期診断するのに役立つ可能性について述べている⁹⁾。

また、Steiner らは、磁気共鳴スペクトロスコピーが本疾患の神経変性要素の早期発見と評価において、MRI に加えて貴重な情報を提供する可能性を¹⁰⁾、Imai らは、拡散テンソル画像法 (DTI) を用いて LCH 患者 33 例の検討を行い、非神経変性群、radiologic LCH-ND 群、clinical LCH-ND 群の3群の間で中小脳脚と上小脳脚の FA に有意差が認められたことから、LCH-ND のモニタリングに役立つ可能性を報告している¹¹⁾。

2 MRI 所見の経時的変化

小脳歯状核や大脳基底核で認められる信号異常は、緩徐に進行性で消失しないことが報告されている^{5,10)}。

Porsch らは、9 例の LCH-ND の経時的変化を報告している。LCH-ND と診断された時点で、小脳の信号強度異常を全例に認め、7 例では信号強度の変化は小脳歯状核に限られていたが、2 例では小脳歯状核、小脳白質、中小脳脚、橋背側を含む領域に重度の信号変化が存在していた。5 年間の観察期間中で、全例で信号異常は消失せず、小脳や大脳基底核の信号異常の進行を認めた。しかし、信号異常の進行と臨床的悪化とは相関しなかったことを報告している⁵⁾。

Wnorowski らも、83 例の radiologic LCH-ND の検討で MRI 所見は緩徐に悪化し、改善がみられなかったことを報告している¹²⁾。

LCH-ND に対して IVIG 治療を行った例の MR 画像の報告がある。Imashuku らは、8 例の LCH-ND に 3 年以上の IVIG 治療を行い、5 症例は MRI 上は大きな変化なく、2 例に小脳萎縮が、1 例に水頭症が出現したことを報告している¹³⁾。

Trambusti らは、IVIG 治療を行った LCH-ND 11 症例の経過について報告している。神経所見は 7 例 (64%) で改善、2 例 (18%) で変化なし、2 例 (18%) で著明に悪化した。通常の MR 画像は全例で大きな変化なかったが、MRS では 1 例 (9%) で悪化、1 例 (9%) で改善、残りの 9 例 (82%) では大きな変化がなかったことを報告している¹⁴⁾。

これまで画像上で変化をきたした脳の実質部分は不可逆と考えられてきたが、近年、分子標的薬の有効性を示す報告が相次いでいる。MAPK 経路の阻害剤の投与により、一部の症例で画像所見や臨床症状の改善が認められたとされており¹⁵⁻¹⁷⁾、今後のさらなる治療法の開発が期待されている。

参考文献

01. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol*. 2000; 15: 150–156.
02. Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 880-918.
03. Grois N, Barkovich AJ, Rosenau W, et al. Central nervous system disease associated with Langerhans' cell histiocytosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993; 15: 245–549.
04. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol*. 2006; 16:2074-2082.
05. Prosch H, Grois N, Wnorowski M, et al. Long-term MR imaging course of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 1022-1028.
06. Chaudhary V, Bano S, Aggarwal R, et al. Neuroimaging of Langerhans cell histiocytosis: a radiological review. *Jpn J Radiol*. 2013; 31: 786-796.
07. van der Knaap MS, Arts WF, Garbern JY, et al. Cerebellar leukoencephalopathy: most likely histiocytosis-related. *Neurology*. 2008; 71: 1361-1367.
08. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014; 270: 834-841.
09. Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C, et al. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis : results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol*. 2008; 255: 575-580.
10. Steiner M, Prayer D, Asenbaum S, et al. Modern Imaging Methods for the Assessment of Langerhans' Cell Histiocytosis-Associated Neurodegenerative Syndrome: Case Report. *Journal of Child Neurology*. 2005; 20: 253-257.
11. Imai T, Sakamoto K, Hasegawa T, et al. Cerebellar peduncle damage in Langerhans cell histiocytosis-associated neurodegenerative disease revealed by diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*. 2024; 66: 43-54.
12. Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, et al. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2008; 153: 127-132.
13. Imashuku S, Fujita N, Shioda Y, et al. Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease. *Int J Hematol*. 2015; 101: 191-197.
14. Trambusti I, Barba C, Mortilla M, et al. A multidisciplinary non-invasive approach to monitor response to intravenous immunoglobulin treatment in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a real-world study. *Front Immunol*. 2024; 15: 1422802.
15. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018 Jun 15;124(12):2607-2620. doi: 10.1002/cncr.31348. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29624648

16. Eckstein OS, Visser J, Rodriguez-Galindo C, Allen CE; NACHO-LIBRE Study Group. Clinical responses and persistent BRAF V600E(+) blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1691-1694. doi: 10.1182/blood-2018-10-878363. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30718231
17. Trambusti I, Pegoraro F, Gaspari S, et al.. Neurodegeneration in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis treated with vemurafenib. *Br J Haematol*. 2024 Jun;204(6):2508-2511. doi: 10.1111/bjh.19483. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38665038

10 神経症状の評価方法



LCH-ND の神経症状に特化した、確立された評価指標はない。それぞれの神経症状に対応して、以下の評価を行う。

1 全般的な障害度の評価

全般的な障害度の評価として、EDSS（総合障害度評価尺度）¹⁾、フレイルの評価として TUG（Timed up and go test）^{2,3)} を使用する。

2 小脳性運動失調の評価

眼球運動、構音、上肢、体幹、下肢について、小脳性運動失調の有無を評価し、記載する。定量的な評価尺度として、SARA（Short ataxia rating scale）⁴⁻⁶⁾ を使用する。

LCH-ND の重症例では、知的発達症（知的障害）や高次脳機能障害により、運動失調の指示動作を行うことが困難な場合や、痙性麻痺により体幹や下肢の小脳性運動失調の評価が困難な場合がある。このような場合は、SARA による定量的な評価が限定的になることに注意し、臨床症状を具体的に詳細に記載する。

3 痙性麻痺の評価

痙性麻痺の評価として、徒手筋力テスト、深部腱反射の亢進の有無、足間代の有無、足底反応を含む錐体路兆候の有無を記載する。

なお、LCH-ND の痙性麻痺においては、頭部および脊髄 MRI の信号異常や萎縮の程度と痙性麻痺の程度は必ずしも一致しない。MRI で小脳深部核に限局した信号変化のみで、延髄や大脳に目立った信号異常がない患者でも、痙性麻痺を認めることはある。

4 高次脳機能障害の評価

知的発達症の有無の評価として WISC-V（Wechsler Intelligence Scale for Children - Fifth Edition）もしくは WAIS-IV（Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition）を行う。限局性学習症、自閉スペクトラム症および注意欠如・多動症はそれぞれの診断基準に基づいて診断する。次項（10. 認知機能評価方法）も参照。

5 その他の神経症状の評価

その他の神経症状として、錐体外路症状（舞踏、ジストニア、パーキンソン症状）、末梢神経障害、ミオクローヌス、てんかん発作、嚥下障害、線維束攣縮、筋萎縮などがある場合は、LCH-ND 以外の脊髄小脳変性症との鑑別診断に寄与することがあるため、症状を記載する。なお、LCH-ND の患者の多くは LCH に対するビンカルカロイド系抗がん剤投与歴があるため、薬剤性末梢神経障害は併存しうることに留意する。

参考文献

01. Imashuku S, Fujita N, Shioda Y, et al. Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease. *Int J Hematol.* 2015; 101: 191-197.
02. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000; 80: 896-903.
03. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 142-148.
04. Sieni E, Barba C, Mortilla M, et al. Early Diagnosis and Monitoring of Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis. *PLoS One.* 2015; 10: e0131635.
05. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia-Development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006; 66: 1717-1720.
06. 佐藤和則, 矢部一郎, 相馬 広幸, 他. (2009). 新しい小脳性運動失調の重症度評価スケール Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) 日本語版の信頼性に関する検討. *神経研究の進歩.* 2009; 61: 591-595.

11 認知機能の評価方法



1 はじめに

認知機能は、患者の日常生活の質や治療に対する反応、さらに「その人らしさ」を含めた社会的適応能力に直結している。これらは、患者が就学と就労を含む自立した生活が送れるかどうかに影響するため、その評価は治療計画において非常に重要なプロセスとなる。

他の小児がんと同様に、ランゲルハンス組織球症（LCH）の治療後に、認知機能への影響が現れることがある。これまで、日本だけでなく国際的にも、認知機能の評価の対象として十分に認識されてこなかったが、最近はいくつかの研究結果が出始めている。

Nanduriらは、中枢神経病変のある多臓器型 LCH 患者は、知能指数や認知機能に障害が見られることを報告した¹⁾。Guenecらは、神経変性症を続発した LCH 患者において、実行機能や記憶、注意力に障害があり、短期記憶は比較的保持されていることを示した²⁾。

Hanらは、LCH 患者において特定の脳領域で血流の低下が観察され、認知機能に影響を与える可能性を示した³⁾。

また、Dhallらは、クラドリビン（2-CdA）は中枢神経系に病変のある LCH 患者に対して有効であり、病変の縮小が確認された一方で、認知機能障害の回復が見られないと報告している⁴⁾。

これらの研究結果は、LCH 患者における認知機能への影響を理解し、適切な治療計画を立てるための重要な情報を提供している。LCH における認知機能障害は、他の小児がんと共通する部分もあるものの、疾患特有の免疫細胞の異常増殖や特定の部位への直接的および間接的影響により、障害の現れ方や回復過程に違いは見られるのかもしれない。

今後の研究により、LCH 患者の認知機能障害の早期発見や改善方法が明らかになり、より良い治療と支援が提供されることが期待されている。

2 認知機能評価の目的

認知機能評価の目的は、大きくわけて三つある。第一に、認知機能障害の早期発見である。患者が認知機能の低下を自覚していない場合でも、早期に評価を行うことで早期介入が可能となり、進行の抑制や生活支援が行いやすくなる。第二に、治療効果のモニタリングである。治療によって認知機能が回復あるいは悪化しているかを追跡するための指標となる。第三は、予後予測である。認知機能評価を通じて、患者の将来的な生活や自立度を予測し、適切な支援やリハビリテーションを計画するために重要である。

認知機能障害が懸念される時点から支援を導入することで、患者と家族が自立できているという感覚（自信）を失うことなく生活が送れるようになり、生活の質（QOL）を保てると考えられる。

表1：認知機能評価の目的

	内容
1. 早期発見	患者が認知機能の低下を自覚していなくても、早期評価で介入が可能となり、環境調整や支援がしやすくなる
2. モニタリング	治療による認知機能の回復・悪化を追跡する指標として活用する
3. 予後予測	将来の生活・自立度を予測し、支援やリハビリ計画を立てる

3 認知機能評価の実施方法

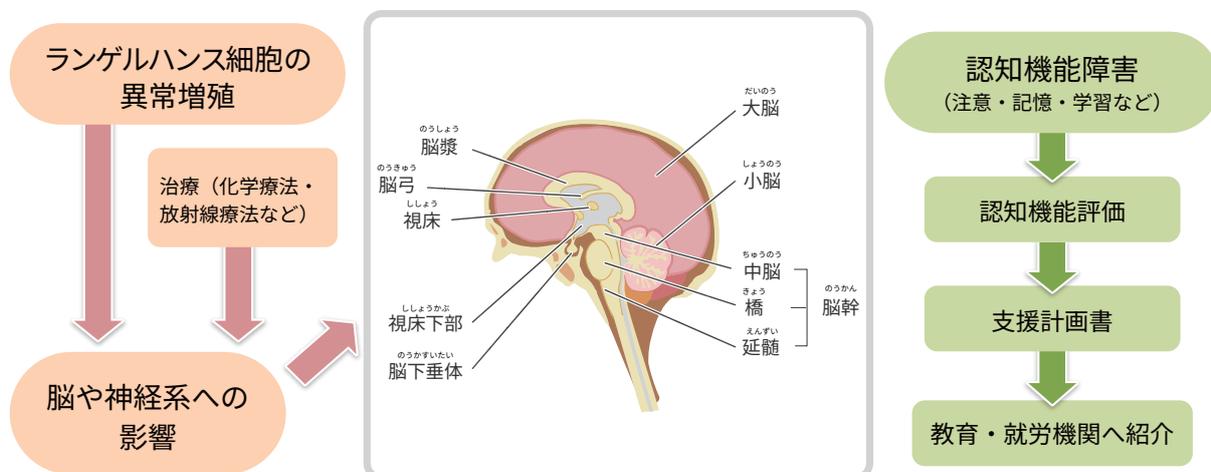
臨床面接と医療記録のレビューを踏まえて、医師は検査をオーダーする。臨床面接では、医師や検査者が家族と患者本人の主観的報告（主訴）を把握する。主訴になっている困難は、視力、聴力、意欲の問題に起因していないか、検査等により事前に確認しておく。

検査者は、医療記録から認知機能が障害されている可能性があるかどうかのリスクを読み取る。臨床面接による本人と家族からの主訴と、医療記録から懸念される医師の質問に対して、検査者は検査により原因を追究し、主訴に対する答えを出す。

認知機能の評価には、複数の検査を組み合わせ（テストバッテリー）、多面的に評価する。

LCHの認知機能障害のリスク因子としては、腫瘍の部位（下垂体、視床下部、脳幹、脳実質）、放射線治療、化学療法、若い発症年齢、中枢神経変性症（LCH-ND）が報告されている。

図1：LCHの認知機能障害のリスク因子とその評価



4 学校生活での現れ方

LCH を含む小児がんの治療後、認知機能障害は学校生活において以下のような形で現れることがある。現れる内容や現れ方は、患者によって異なる。

1	学校の勉強についていけなくなる 国語、算数、理科、社会など、試験が課される科目において困難を示すようになり、病前に取れていた点数が試験で獲得できなくなる。
2	活動の速さについていけない 着替えが遅い、給食を食べるのが遅い、登校や下校の準備が遅い、授業の準備が遅いなど、学校生活のスピードに圧倒されて、ついていけなくなる。黒板をノートに写していても、書き終わる前に消されてしまうことがある。特に新しい課題に直面したとき、ペースについていけずに、課題を完了する前に授業時間が終わってしまう。
3	先生や友だちの話が理解できない 会話に参加できなかったり、適切なタイミングで応答ができなかったりすることがある。その結果、物静かな子どもだと誤解される。
4	忘れ物が多い 家から持ってくるものや学校から持ち帰るものを忘れて、学校の宿題や人から頼まれた用事を忘れることが頻繁にある。
5	聞き洩らしや聞き間違いが多い 聞き洩らしや聞き間違いの瞬間は他人からは分からず、その場で訂正してもらえることが少ないため、患者は誤解や勘違いしたまま、間違った行動を取ることがある。本人は、往々にしてそれが聞き洩らしや聞き間違いに起因するとは気づいていない。
6	読み書きや計算が難しい 読み書き障害は生まれつきの特性であるが、晩期合併症があると、作業が遅いことが原因で、読み書きや計算も遅れがちになり、学業についていけなくなる。

5 心理検査 / 知能検査での現れ方

検査結果は、疾患や病巣との対応を確認し、心因性の要素はないかを検討したうえで、主訴への回答を導き、認知的強みと弱みを特定する。

第一に、年齢に見合った認知能力かどうかを確認する。

第二に、弱みを引き起こしているメカニズムを特定する。LCH の病変に伴う、認知機能障害の進行が予想される場合は、経過観察の時期を示す。

第三に、弱みを補うための支援を提案する。他機関への紹介が必要かどうかを判断し、必要であれば紹介先も案内する。

LCH を含む小児がんにおける認知機能障害は、心理検査 / 知能検査において以下のように現れる。

1	勉強についていけない 知的能力全般が低下している可能性があり、その場合、知能検査の IQ (WISC-IV あるいは V では FSIQ) が低くなる可能性がある。また、読み書きに困難を感じている場合は、読み書き障害の検査 (Straw-R) で低い得点が現れることがある。
2	活動の速さについていけない WISC-IV あるいは V の処理速度指標 (PSI) が低くなる可能性がある。片付けや着替えが遅い場合は、WISC-V では視空間指標が低く、患者は上下左右や形の捉え方が苦手であるかもしれない。
3	先生や友だちの話が理解できない 話題を理解する言語能力が低いことが原因であれば、WISC-IV あるいは V の言語理解指標 (VCI) が低くなる。そうではなく、話題を記憶しておく超短期 (作業) 記憶が弱いことが原因であれば、WISC-IV あるいは V のワーキングメモリー指標 (WMI) が低くなる。あるいは、WISC には現れない場合もあり、そのときは主訴に応じて他の検査が必要になる。
4	忘れ物が多い WISC-IV あるいは V ではワーキングメモリー指標が低くなる傾向がある。
5	聞き洩らしや聞き間違いが多い WISC-V では聴覚ワーキングメモリー指標 (AWMI) が低くなることが多い。注意力の弱さによる聞き洩らしの場合は、DN-CAS の注意力得点が低くなる。
6	読み書きや計算が難しい WISC ではなく KABC-II という習得検査や読み書き障害の検査 (Straw-R) でも調べられる。ただし、KABC-II は国内の検査であるため、国際比較はできない。

6 学校に対して求めるべきサポート

サポートの第一歩は、患者の認知的強みを活用して弱点を補うことである。心理検査 / 知能検査の結果を踏まえ、患者は教室での内容変更 (modifications) や教員による合理的配慮 (accommodations) を求める必要がある。

合理的配慮とは、患者が学校で学びやすくなるように、授業方法や評価方法、サポートを特別に調整することを指す。

その際、以下のようなサポート内容を記載した個別の教育指導計画および教育支援計画を作成してもらうように患者が学校に依頼する。

1 勉強についていけない場合

検査者は知能検査の結果を基に、知的能力の推定年齢を算出し、その年齢に応じた学年から学習を再開できるように、患者は能力に応じた目標を再設定する変更 (modifications) を学校に求めることができる。具体的には、通常のカリキュラムの内容の難易度を下げることが検討される。

また、知的能力が境界例 (FSIQ が 75 または 70 以下で、日常生活に困難あり) である場合、通常学級に在籍しながら特別支援学級に通う (通級) ことで、学業不振が改善されることがある。しかし、学年相当が 2 学年あるいはそれ以上低い場合、通常学級の授業についていくのは非常に難しく、特別支援学級への転籍や特別支援学校への転校といった進路の見直しが必要になることが多い。同時に、知的障害の社会福祉手帳の該当者かどうかを確認し、該当者には速やかに手続きを進めることが重要である。

2 活動の速さについていけない場合

授業や試験での制限時間の延長による評価的配慮 (assessment accommodations) を求めることができる。ただし、作業が遅いという理由だけで時間延長を申し出るべきではない。知的能力の水準や他の指標を確認し、時間を延長することで本人の理解の表出が得られると判断される場合に限る。そうでない場合、本人が表現すべき内容を持たない状態でむやみに時間だけが延長されると、苦痛や疲労が増し、ほかのパフォーマンスも低下するからである。

3 先生や友達の話が理解できない場合

相手に簡単に短い言葉を使ってもらったり、「もう一度言ってもらってもいい？」と尋ねるように患者にガイダンスする。話し手が図や表を利用するのも助けになる。

4 忘れ物が多い場合

持ち物のチェックリストをつくって、学校に行く前に確認をしたり、学校ではだれかと一緒に確認してもらうのも助けになる。これは、本人と家族と学校で予防的介入として実施する。

5 聞き洩らしや聞き間違いが多い場合

環境的配慮 (environmental accommodations) として物理的な環境の変更やサポートをしてもらう。具体的には、患者の教室内の座席を窓、騒音、換気、騒がしい生徒等から離してもらったり、集中して聞ける静かな場所を提供してもらったりする。授業をボイスレコーダーを使って録音させてもらう。

6 読み書きや計算が難しい場合

検査結果で示し、指導的配慮 (instructional accommodations) を求める。指導的配慮とは、患者が学習し、カリキュラムを進めるために必要な教育方法の調整を指す。例えば、書字困難があれば、課題をタブレットに音声入力できるように、音声認識ソフトウェアの使用を認めてもらう。マルチメディア教科書、情報通信技術 (ICT) の読み上げ機能や計算アプリを利用できるようにしてもらう。タブレットで黒板を撮影し、内容の理解に時間をかけるように学校に相談するよう患者にガイダンスする。

7 結語

LCHによる認知機能障害が進行する場合や不可逆的な場合（LCH-NDを含む）でも、早期に診断を行い、適切な認知リハビリテーションや教育支援（特別支援教育を含む）につなげることで、患者の生活の質（QOL）の改善が期待できる。

すでに認知機能に障害がある場合でも、早期に支援を受けることで学業や社会生活での適応をサポートし、患者が自信を失うことなく、自立した生活を維持できるようにすることが可能である。

望むべきは、退院時に認知機能の評価を行い、その結果に基づいて知的な能力の低下が認められる場合は、教育や就労先に内容変更（modifications）と合理的配慮（accommodations）を求めることである。知的能力の低下がなくても困難がある場合は、合理的配慮を求めることができる。また、定期的に認知機能の評価することで、患者の今後の治療や支援に必要な情報を得ることができ、予後予測ができる。認知機能の検査所見を通じて、認知機能の低下が認められたときに、家族と教育関係者がどのような助けを患者に提供すればよいのか、あらかじめ伝えておくこともできる。これにより、どのように生活を支援すべきかを計画し、医療や社会資源をあらかじめ準備しておくことができ、患者への継続的なサポート体制を整えることにも繋がる。

参考文献

01. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, et al. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2961-2967.
02. Le Guennec L, Decaix C, Donadieu J, et al. The cognitive spectrum in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *J Neurol.* 2014; 261: 1537-1543.
03. Han M, Kim LH, Shpanskaya K, et al. Altered cerebral perfusion in children with Langerhans cell histiocytosis after chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67: e28104.
04. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 72-79.

12 鑑別診断



LCH-ND は、LCH 治療後も残存する異常な組織球が引き起こす二次的な脊髄小脳変性症であり、小脳性運動失調症、痙性麻痺、高次脳機能障害が、さまざまな重症度で生じうる。LCH-ND の多くの患者では、LCH の既往歴が明らかで、頭部 MRI でも LCH-ND らしい病変を伴うため、鑑別診断に苦慮することは多くない。

一方で、LCH の既往歴が明らかでない患者で LCH-ND らしい小脳の MRI 異常を認める場合は、LCH-ND 以外の脊髄小脳変性症を鑑別する必要がある。また、LCH の既往歴がある患者で LCH-ND らしくない運動失調をきたした場合にも、脊髄小脳変性症として幅広く鑑別を進める必要がある。

以下、LCH-ND との鑑別を要する脊髄小脳変性症（Spinocerebellar degeneration: SCD）の他の病型・病態について解説する。

1 脊髄小脳変性症の概要

脊髄小脳変性症は、小脳を中心とし、脳幹、脊髄あるいは大脳をおかす神経変性疾患であり、運動失調のほか、パーキンソニズム、錐体路障害、末梢神経障害、認知症など様々な症状を呈する疾患群である¹⁾。

現在、病名としては degeneration、atrophy といった病態や病理を表す用語は使わず、臨床症状で表現する傾向があり、SCD のかわりに脊髄小脳失調症（Spinocerebellar ataxia: SCA）もしくは小脳失調性（Cerebellar ataxia: CA）と称されることが多い²⁾。

日本における脊髄小脳変性症の有病率は、人口 10 万人あたり 18.6 人と推定されている。そのうち約 2/3 が孤発性、1/3 が家族性脊髄小脳変性症である。

孤発性脊髄小脳変性症の約 2/3 は多系統萎縮症であり、多系統萎縮症以外の主な疾患として、特発性小脳失調性（IDCA）および免疫介在性小脳性運動失調症³⁾がある。

家族性脊髄小脳変性症は 90%以上が常染色体顕性遺伝性であり、OMIM では途中に欠番などあるが、SCA1 から SCA51 まで分類されており、年々疾患数が増えている。日本では、

Machado-Joseph 病（MJD/脊髄小脳失調症 [SCA]）³⁾、SCA6、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、SCA31 の 4 疾患の頻度が高い。常染色体潜性遺伝性および X 連鎖性の脊髄小脳変性症は、家族性脊髄小脳変性症の 10% 未満であり、いずれも疾患頻度が低いが種類が多い。

主な病態として、ミトコンドリア機能障害（フリードライヒ運動失調症など）、代謝障害、核酸品質管理機構の障害（眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型運動失調症（EAOH/AOA1）および毛細血管拡張性小脳失調性（AT）など）、蛋白品質管理機構の障害、の 4 つがある。日本では、EAOH/AOA1 および AT の頻度が比較的高い。

LCH 以外に、二次的に小脳失調症をきたす病態として、プリオン病、グルテン失調症、傍腫瘍性小脳変性症、薬剤性（抗てんかん発作薬、抗がん剤、免疫抑制薬）、甲状腺機能低下症、アルコール依存症、ビタミン欠乏症（ビタミン B1、E、B12 など）などがある。

2 LCH-ND の鑑別診断のポイント

上記のような鑑別診断が存在するため、LCH-ND を疑った場合、鑑別診断を適切に除外するために、下記を行うことが推奨される。

1 発端者の 3 世代家系図を作成し、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の家族歴が無いことを確認する。

2 発端者の小脳性運動失調以外の神経症状を記載し、特定の脊髄小脳変性症の病型に合致する特徴的な症状や検査所見がないかを検討する。具体的には、眼球運動失行、外眼筋麻痺、網膜色素変性症、視神経萎縮、白内障、眼球結膜の毛細血管拡張、聴力障害、感覚性失調、軸索型感覚運動性ニューロパチー、けいれん発作、末梢神経障害、視神経異常の有無など。

3 LCH 以外の二次的に小脳失調症をきたす病態（上述）がないかを検討する。

参考文献

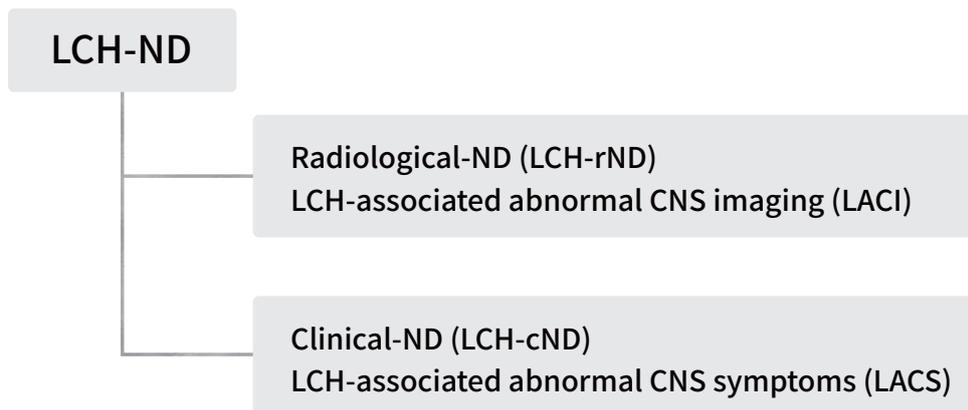
01. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 診療ガイドライン 2018」、南江堂、2018
02. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5: 24.
03. Mitoma H, Manto M. Recent advances in diagnosis of immune-mediated cerebellar ataxias: novel concepts and fundamental questions on autoimmune mechanisms. J Neurol. 2024; 271: 7046-7053.

13 診断アルゴリズム



LCH の既往が明らかである場合には、LCH-ND に特徴的な頭部 MRI 画像所見と神経症状の有無によって、「放射線学的 LCH-ND (radiological LCH-ND: LCH-rND) と「神経学的 LCH-ND (Clinical LCH-ND: LCH-cND)」に分類し、診断する (図 1)。

≫ 図 1 : LCH-ND の分類



一方で、LCH-ND は LCH 発症から 10 年以上経過してから発症することもあり、LCH の既往が不明で小脳性運動失調症状を契機として受診される患者さんも少なからず存在すると思われる。このような、原因が特定されていない小脳性運動失調症状を呈する患者さんから LCH-ND を診断するための、診断アルゴリズム案を図 2 に提示する。

この中で実施する、末梢血・髄液を用いた BRAFV600E 変異解析、osteopontin(OPN)、IL-17 はいずれも保険収載されておらず研究段階の検査であることに注意が必要である。

図2：原因不明の小脳性運動失調患者からLCH-NDを診断するためのアルゴリズム



付記)

- 1) BRAFV600E変異陽性となる腫瘍を合併している場合を除く
- 2) 活動性の炎症性疾患が存在する場合は除く

14 予後



組織球症に続発する中枢神経変性症における症状発症時期と、進行速度や程度は症例によりさまざまである。多くの症例では、数年かけて小脳性運動失調症状や学習障害が明らかとなる。LCHは稀な疾患で、多彩な臨床症状を呈するため、複数の診療科を受診し、1年以上も診断に至らない場合がある。そのような症例では、LCHの診断確定時にすでに小脳性運動失調症状を認めることがある。

一方、頭部MRI画像では異常が明らかでも、ほとんど神経症状を認めないまま何年も経過する例がある。また、神経症状がほぼ固定したように進行しない症例もある。認知機能の障害の程度も症例によって差がある。進行例では、自力での外出や室内での移動が次第に困難な状態となる¹⁾。リハビリテーションによる身体機能の維持・向上や環境調整が重要であり、周囲の理解に加え、学習や就労を含む日常生活全般への支援が求められる。

参考文献

01. McClain, K. L., Picarsic, J., Chakraborty, R., et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 124: 2607-2620, 2018.

15 治療概要



本診療ガイド作成時点では、LCH-ND に対する治療は確立していない。近年は、LCH-ND に対して、他の LCH 病変と同様に、化学療法や BRAF/MEK 阻害剤を用いて治療を行った報告が増えてきている。そこで、これまでに報告された LCH-ND に対する治療法の報告を網羅的にレビューすることで、現状と今後の課題について明らかにすることとした。

LCH-ND に対する治療は以下の 3 つに分類し、それぞれに Clinical Question (CQ) を設定してシステムティックレビューを試みた。

- (1) 免疫グロブリン療法 (intravenous immune globulin, IVIG) (保険未承認)
- (2) 抗がん剤などの化学療法 (ビンブラスチンのみ保険承認)
- (3) BRAF/MEK 阻害剤 (BRAF^{V600E} 変異陽性の場合にダブラフェニブ / トラメチニブが保険承認)

結果は次の「16. 臨床課題」で示すが、最終的に十分なエビデンスが得られなかったため、CQ を今後の研究が推奨される臨床疑問 (Future research question [FQ]) としてまとめることとした。

16 臨床課題 (Clinical Question)



LCH-ND に対して、「免疫グロブリン療法は有効か」、「化学療法（抗がん剤治療）は有効か」、「BRAF/MEK 阻害剤は有効か」の 3 つの CQ を設定し、文献検索を行った。

文献検索を行うにあたって、CQ ごとに薬剤名が含まれるが、検索式でこれらを区別することが難しいため、3 つの CQ をまとめて検索する方法を選択した。Embase、MEDLINE、Cochrane、医中誌データベースを用いて網羅的検索を実施し、合計 1904 文献を一次スクリーニングの対象とした。二次スクリーニングの対象となったのは 3 文献であり、これにハンドサーチによる文献を加え、最終的に各 CQ の Systematic review に用いる文献数は以下ようになった。

- ▶ CQ1：合計 6 文献（後方視的研究 5 文献、症例報告 1 文献）
- ▶ CQ2：合計 9 文献（後方視的研究 8 文献、症例報告 1 文献）
- ▶ CQ3：合計 10 文献（後方視的研究 7 文献、症例報告 3 文献）

当初、各 CQ に対して PICO を設定し、後述のようにアウトカムを評価することにより推奨決定する事を計画した。

しかしながら、全ての CQ においてランダム化比較試験（RCT）や前方視的研究は存在せず、エビデンス不足のため Systematic Review による推奨作成は困難であると判断し、CQ を今後の研究が推奨される臨床疑問（Future research question [FQ]）とした。このため、推奨文は提示せず、本診療ガイド作成メンバーによる意見をまとめたものを“ステートメント”として提示した。

CQ1→FQ1：LCH-ND に対して免疫グロブリン療法は有効か？

- P**：全てのランゲルハンス細胞組織球症関連中枢神経変性症（LCH-ND）
- I**：免疫グロブリン療法を実施した LCH-ND 患者
- C**：免疫グロブリン療法を実施していない LCH-ND 患者
- O**：神経症状の改善あるいは進行抑制、免疫グロブリン投与による副作用の増加、免疫グロブリン投与に伴う受診頻度の増加・医療費の負担増加

ステートメント

免疫グロブリン療法は、LCH-ND の進行を抑制する可能性がある。

背景

免疫グロブリン療法（以下、IVIG 療法）は広く神経変性疾患、脳炎、脳症の治療として用いられている。LCH-ND に対しても、神経症状進行の抑制などを目的に行われた報告が散見される。

解説

LCH-ND に対する IVIG の有用性についての報告は、本邦から行われたものが中心である。2008 年に Imashuku らは、日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ（Japan LCH study group: JLSG）の登録患者を後方視的に調査し、11 例の LCH-ND 患者の存在を報告した。うち 4 例で IVIG 療法（400mg/kg/月）が行われていたが、症状は経時的に悪化し、早期発見の重要性が訴えられた¹⁾。同時期に、LCH-ND に対して IVIG を投与された 5 例についても本邦より報告されている。

1996～2004 年の JLSG では、LCH-ND 症例に対し、IVIG に加え、ステロイドやメソトレキセートと 6-メルカプトプリン、またはビンブラスチンによる 1 年間の併用療法が行われた。IVIG（400mg/kg/月）は 2～34 か月投与され、1 例を除いて病状の進行や画像所見の悪化が食い止められたと報告された。一方で、病状および画像所見が改善した症例はなかった²⁾。2015 年には、8 例の LCH-ND に対する IVIG 療法（400mg/kg/月）を行った報告がなされている。画像上は 8 例中 5 例で stable、症状は 6 例で stable、2 例で症状の進行を来した。症状が Stable な 6 例については、6 年以上と長期にわたり IVIG が継続された³⁾。

海外からも、15 年にわたり IVIG 1g/kg/月が継続され、症状進行が抑えられたという報告がある⁴⁾。また、BRAF 変異陽性の多臓器型 LCH に対し Vemurafenib 投与中に画像上 ND (rND) を来した 6 症例のまとめにおいて、1 例に IVIG を施行した、との記載がある⁵⁾。最近イタリアのグループから、22 例の LCH-ND のうち体性感覚誘発電位 (SEP) で異常を認めた 11 例に対して IVIG 0.5g/kg/月を 1～5.1 年（中央値：1.7 年）にわたり施行し、各

種スコアや画像所見を評価したところ、最終評価（観察期間の中央値：5.9年）時点で、11例中、7例で症状改善、1例が stable、3例が悪化、と報告された⁶⁾。

今後の課題

本邦を中心に、LCH-ND に対する IVIG 療法が行われており、症状および画像所見の進行抑制効果が報告されてきた。いずれも後方視的な報告であり、ステロイドや化学療法が併用されている例も含まれていた。また、長期にわたり継続された症例が多いが、これは月1回投与であり利便性が高いこと、化学療法と異なり有害事象が少ないことが要因と考えられる。近年のイタリアの報告では、長期間にわたり症状の改善が確認された症例もあり、継続的な治療の選択肢として期待が持たれる。

欧米では、Histiocyte Society が実施している LCH-IV 臨床試験の一部として、ND-LCH に対する観察研究が実施されている。この試験では、推奨治療としてシタラビン (Ara-C) 単剤あるいは IVIG が提示されており、その結果が待たれる。

≫ 表1：IVIGを行った文献のまとめ

reference	症例数 (rND/cND)	IVIG 投与量	IVIG 継続期	併用薬	ND の最終転帰
1	4 (2/2)	400mg/kg/月	1年以上	なし	症状：ほぼ不変3例、悪化1例
2	5 (2/3)	4例が 400mg/kg/月 1例は 250mg/kg/月	0.2-2.8年	PSL±(MTX+6-MP) or VBL(1か月毎)	MRI：4例で不変 症状：4例で不変、1例で悪化
3	8 (0/8)	400mg/kg/月	3.7-10年以上	7例で PSL or DEX 4例で化学療法	MRI：5例で不変 症状：6例で不変、2例で悪化
4	1 (0/1)	1g/kg/月	1年投与→ 半年休薬→ 悪化し再開し継続中 (途中から半量)	再開時より MTX10-15mg/週併用	MRI：17歳から29歳まで不変 症状：治療中は横ばい、 休薬で悪化
5	1 (1/0)	0.5g/kg/月	1年	なし	1年後に MRI 所見の悪化あり
6	11 (0/11)	0.5g/kg/月	中央値 1.7年 (1-5.1年)	なし	MRI / 症状：7例で改善、 1例で不変、3例が悪化

rND: radiological neurodegenerative disease, cND: clinical neurodegenerative disease, PSL: prednisolone, MTX: methotrexate, 6-MP: 6-mercaptopurine, VBL: vinblastin

参考文献

01. Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R, et al. Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. *Haematologica*. 2008; 93: 615-618.
02. Imashuku S, Okazaki NA, Nakayama M, et al, Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 308-311.
03. Imashuku S, Fujita N, Shioda Y, et al. Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease. *Int J Hematol*. 2015; 101: 191-197.
04. Gavhed D, Laurencikas E, Akefeldt SO, et al. Fifteen years of treatment with intravenous immunoglobulin in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr*. 2011; 100: e36-39.
05. Trambusti I, Pegoraro F, Gaspari S, et al. Neurodegeneration in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis treated with vemurafenib. *Br J Haematol*. 2024; 204: 2508-2511.
06. Trambusti I, Barba C, Mortilla M, et al. A multidisciplinary non-invasive approach to monitor response to intravenous immunoglobulin treatment in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a real-world study. *Front Immunol*. 2024; 15: 1422802.

CQ2→FQ2：LCH-ND に対して化学療法（抗がん剤治療）は有効か？

- P**：全てのランゲルハンス細胞組織球症関連中枢神経変性症（LCH-ND）
- I**：化学療法（抗がん剤治療）を実施した LCH-ND 患者
- C**：化学療法（抗がん剤治療）を実施していない LCH-ND 患者
- O**：神経症状の改善あるいは進行抑制、化学療法（抗がん剤治療）による副作用の増加、化学療法（抗がん剤治療）投与に伴う受診頻度の増加・医療費の負担増加

ステートメント

抗がん剤治療（シタラビン、クラドリビン、クロファラビンなど）は、LCH-ND の症状および画像所見の改善に対し一定の効果がある可能性がある。分子標的薬との併用療法も期待される。

背景

多臓器型 LCH に対する標準治療は多剤併用化学療法であり、LCH-ND に対しても、同様に化学療法（抗がん剤治療）が試みられている。

解説

本邦では、1996 年から 2004 年の間、IVIG にメソトレキセート（MTX）と 6 メルカプトプリン（6-MP）またはビンブラスチン（VBL）を組み合わせた治療が、LCH-ND に対する推奨治療とされていた。2008 年に Imashuku らが後方視的に解析し、5 例中 4 例で症状、画像の進行が抑制されたと報告している²⁾。

Allen らは、8 例の神経症状のある LCH-ND に対し、シタラビン（Ara-C）単独または Ara-C + ビンクリスチン（VCR）の月 1 回投与を最大 19 か月継続した。全例で何らかの症状の改善が見られ、8 例中 7 例で評価スコアの改善、5 例で画像の改善が見られた、という良好な治療反応性を報告した³⁾。

一方で、本邦の Imashuku らは、初期治療として Ara-C + VCR を投与した症例においても LCH-ND の発症があることを提言している⁴⁾。

Ng Wing Tin らフランスのグループは、20 例の中枢神経関連 LCH に対し VBL を 6mg/ m²/ 週で投与した。全体としては、Objective Response Rate（ORR）75% と良好な反応性を示したが、3 例の小脳失調を伴う LCH-ND 中 2 例が症状の進行、1 例が不変であったと報告している⁵⁾。

Dhall らは、12 例の LCH-ND（うち 9 例が神経症状あり）に対してクラドリビン（2CdA）を投与した。画像所見上、12 例中 8 例で CR、4 例が PR と画像所見に対して良好な反応性

を示したが、神経症状は残存したと報告している⁶⁾。

Büchler らも、25歳の患者に対して2CdAを5mg/m²×5daysで6コース投与し、PET-CTの集積低下とMRI所見の改善を認めたと報告している⁷⁾。

近年は、LCH-NDとBRAF^{V600E}変異との関連が報告され、BRAF/MEK阻害薬と化学療法を組み合わせた報告も見られる。

Karri らは、10例のBRAF^{V600E}変異陽性の再発LCHに対し、化学療法（クロファラビンやAra-C）と、分子標的薬（BRAF阻害剤のVemurafenib、Dabrafenib、MEK阻害剤のTrametinib、Cobimetinib）を組み合わせ治療を行った。10例中4例が画像所見のみのLCH-rND、3例が神経症状を伴うcNDであった。画像所見のみのrND症例は4例中3例が画像上CRまたはPRを達成した。神経症状を認めていた3例はすべてataxiaの改善を認めたと、2例は治療終了後再燃をきたしたと報告している⁸⁾。BRAF^{V600E}変異陽性の多臓器型LCHに対しVemurafenib投与中に画像上NDをきたした症例のまとめにおいては、1例にLCH-IV臨床試験に準じた多剤併用化学療法が施行されたが神経症状は不変であった⁹⁾。

今後の課題

少数の報告にとどまり、症例の集積が待たれる。Ara-C+VCR、クロファラビンまたはAra-Cと分子標的薬（BRAF阻害剤、MEK阻害剤）の組み合わせは、神経症状を改善する可能性があることが示された。一方、2CdAは、画像上の改善を認めるものの神経症状は不変であった、との報告が散見された。

IVIGと化学療法（Ara-C、6-MP、MTX）の組み合わせも、同様に症状進行の抑制効果を報告された。欧米では、LCH-IV臨床試験の一部として、ND-LCHに対する観察研究が実施されている。この試験では、推奨治療としてAra-C単剤あるいはIVIGが提示されており、その結果が待たれる。

≫ 表2：ND に対する化学療法使用例のまとめ

参考文献	症例数 (rND/cND)	化学療法の内容	投与期間	併用薬	ND の転帰
1	10 (0/10)	ATRA 45mg/m ² /day × 6週 →2w/月 × 1年	1年	なし	MRI：不変 症状：不変
2	5 (2/3)	PSL (2mg/kg/dose × 5days/月) ±MTX (20mg/m ² /2週) と 6-MP or VBL (1か月毎) に1か月毎のIVIGを併用	2-34か月	PSL	MRI：4例で不変 症状：4例で不変、1例で悪化
3	8 (0/8)	VCR1.5mg/m ² day1+Ara-C100mg/m ² day1-5 or AraCのみ1か月毎	4-19か月	なし	MRI：5例で改善 症状：7例で改善
5	3 (0/3)	VBL6mg/m ² /週 × 6週間→3週ごと	中央値12か月 (3-30)	Steroid	MRI：15例で改善 症状：3例中1例で不変、2例で進行
6	12 (3/9)	2CdA 5-13mg/m ² (多数が5mg/m ²) day1-5	3か月～1年	1例のみ化学療法併用 (詳細不明)	MRI：8例がCR 4例がPR (PRの4例中2例は10年進行なし、 2例は2-3年で再増悪)
7	1 (0/1)	2CdA 5mg/m ² (day1-5)	6コース	BP, Steroid	MRI：改善 症状：不変
8	7 (4/3)	Ara-C または Clo	4-12か月	Dab, Tra, Cobi	rND 群：3/4例がCR or PR cND 群：3/3例が症状改善、 うち2例で終了後再燃。
9	1 (1/0)	LCH-IV stratum II		なし	症状：stable

rND: radiological neurodegenerative disease, cND: clinical neurodegenerative disease, ATRA: all-trans retinoic acid, BP: bisphosphonate, Clo:clorafarabine, PSL: prednisoloneperdnisolone, MTX: methotrexate, 6-MP: 6-mercaptoprime, VBL: vinblastine, VCR: vincristine, Ara-C: cytarabine, 2CdA: cradribine, ARS: ataxia rating scale, CR: complete response, PR: partial response, ORR: overall response rate, Dab:dabrafenib, Tra:trametinib, Cobi: cobimetinib

参考文献

01. Imashuku S, Okazaki NA, Nakayama M, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 308-311.
02. Allen CE, Flores R, Rauch R, et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 416-423.
03. Imashuku S, Shioda Y, Tsunematsu Y, et al. VCR/AraC chemotherapy and ND-CNS-LCH. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55: 215-216.
04. Ng Wing Tin S, Martin-Duverneuil N, Idbaih A, et al. Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nationwide retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 83.
05. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 72-79.
06. Büchler T, Cervinek L, Belohlavek O, et al. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement: follow-up by FDG-PET during treatment with cladribine. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 286-288.
07. Karri V, Lin H, Velazquez J, et al. Clinical, radiological and molecular responses to combination chemotherapy with MAPK pathway inhibition in relapsed and refractory Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2024; 204: 1882-1887.
08. Trambusti I, Pegoraro F, Gaspari S, et al. Neurodegeneration in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis treated with vemurafenib. *Br J Haematol*. 2024; 204: 2508-2511.

CQ3→FQ3 : LCH-ND に対して BRAF/MEK 阻害剤は有効か？

- P** : 全てのランゲルハンス細胞組織球症関連中枢神経変性症 (LCH-ND)
- I** : BRAF/MEK 阻害剤を実施した LCH-ND 患者
- C** : BRAF/MEK 阻害剤を実施していない LCH-ND 患者
- O** : 神経症状の改善あるいは進行抑制、BRAF/MEK 阻害剤による副作用の増加、BRAF/MEK 阻害剤投与に伴う受診頻度の増加・医療費の負担増加

ステートメント

LCH-ND に対する BRAF/MEK 阻害剤投与は、症状および画像所見を改善する可能性がある。化学療法との併用の報告もあるが、少数である。阻害薬を中止後に再燃したとの報告があり、頻回に MRI を評価するなどの対処が必要である。また、再発 / 難治 LCH 例に対し Vemurafenib 投与中に LCH-ND を発症したとの報告があり、注意が必要である。

背景

LCH をはじめとする組織球性腫瘍において、BRAFV600E 変異を代表とする MAPK 経路の異常がしばしば検出される。再発 / 難治 LCH に対して、BRAF 阻害剤や MEK 阻害剤を使用し、良好な治療効果を得た報告が集まりつつある。一方で、BRAFV600E 変異陽性の多臓器型 LCH は LCH-ND へと進展する率が高く、LCH-ND に対しても阻害剤の効果が期待されている。

解説

LCH-ND に対して BRAF/MEK 阻害剤を使用した報告は限られている。McClain らは、4 例の LCH-ND に対して MAPK 経路の阻害薬 (Vemurafenib、Dabrafenib、Trametinib) を使用し、経時的に末梢血単核球での BRAFV600E の検出頻度を評価した。4 例中 3 例は阻害剤使用により画像および神経症状に改善があり、うち 1 例に Complete Response (CR) が得られた。残る 1 例は反応がなく、経時的に症状は悪化した。これらの治療反応性は末梢血の BRAFV600E の検出頻度と関連したと報告されている¹⁾。

Henter らは、5 例の LCH-ND に対して Dabrafenib または Trametinib を使用した。MRI 所見は 5 例中 3 例で改善、1 例は不変、1 例で新たな所見が出現した。神経症状があった 2 例のうち 1 例で症状改善を認めたと報告している。この報告では、髄液中の Neurofilament light chain level(NFL) がバイオマーカーとして経時的に測定されており、使用により有意な低下を認めた²⁾。

Sveijer らも、10 例の LCH-ND において NFL (血清、髄液) を測定し BRAF 阻害剤を使用した 3 例では NFL は低下したが、1 例は中止により再上昇したと報告している³⁾。

また、再発 / 難治例と合わせて報告される文献も散見される。North American Consortium

for Histiocytosis (NACHO) は、21 例の再発 / 難治 LCH に対して MAPK 阻害剤を使用した。うち 13 例は LCH-ND 症例で、PR が 12 例、SD が 1 例と多くの症例で何らかの反応を認めた。Grade3-4 の副作用を 21 例中 4 例で認め、2 例で用量調整が必要であった。また、中止後の再燃が多かったと報告している⁴⁾。

ベルギーとオランダのグループは、40 例の組織球性腫瘍に対して MAPK 経路の阻害剤を使用した。うち 8 例は LCH-cND で、神経症状は 1 例が改善、6 例が不変、1 例が悪化、画像上は 2 例が PR、4 例が SD、2 例は評価不能であったと報告している⁵⁾。

CQ2 でも触れたが、Karri らは、BRAF/MEK 阻害剤と化学療法を組み合わせる 7 例の ND (rND 4 例、cND 3 例) を治療した。投与薬の組み合わせは、clofarabine+cobimetinib が 2 例、clorafarabine+dabrafenib+trametinib が 1 例、clofarabine+dabrafenib が 1 例、cytarabine+dabrafenib が 1 例、cytarabine/clofarabine+dabrafenib が 1 例、cytarabine+cobimetinib が 1 例であった。ORR は 86% と良好な反応性を示した。rND の 4 例中 3 例が CR または PR、1 例のみが PD であった。cND の 3 例は全例で症状の改善を認めたが、中止後に 1 例が再燃した⁶⁾。MEK 阻害剤 Trametinib と Ara-C を組み合わせる投与した、診断時より ND 症状を伴った多剤併用化学療法に不応の多発骨型 LCH (BRAF exon12 の deletion) の症例報告では、画像、神経所見ともに著明に改善している⁷⁾。

一方で、再発難治 LCH に対して Vemurafenib を投与中に LCH-ND を発症したとの報告もあり、注意が必要である。Trambusti らは画像所見のみの 3 例と神経症状を伴う 3 例を報告している。これらのうち、3 例は Vemurafenib 増量、残り 3 例は多剤併用化学療法または IVIG に治療切り替えがなされたが、全例で SD であった⁸⁾。

今後の課題

LCH-ND に BRAF/MEK 阻害剤を使用した報告は少ないが、一定の反応性を認めたとの報告が散見された。化学療法と併用することにより、良好な経過を得た報告もあり、安全性も含め症例の集積が待たれる。阻害薬の中止後に再燃したとの報告があり、頻回の画像フォローアップが推奨される。また、再発 / 難治 LCH に対して阻害剤使用中に ND 発症の報告があることから、注意が必要である。

≫ 表3：LCH-ND に対する阻害剤使用例のまとめ

参考文献	症例数 (rND/cND)	分子標的薬の種類	投与期間	併用療法	ND の転帰
1	4 (0/4)	Vem or Dab (n = 3) Dab/Tra (n = 1)	2-25か月	chemotherapy と交替 で投与した症例あり	MRI：3例で改善(1例でCR) 症状：3例で改善(1例でCR)
2	5 (2/3)	Dab (n = 4) Tra (n = 1)	4-8か月 (継続中)	なし	MRI：3例で改善、1例は不変、1例は悪化 症状：2例中1例は改善、1例は不変
4	13 (2/11)	MAPK inhibitor	中央値12.4か月 (0.6-44.6か月)	一部あり (詳細不明)	MRI/症状：12例がPR、1例がSD
5	8 (0/8)	Vem (n = 4) Dab/Tra (n = 3) Tra (n = 1)			MRI：2例がPR、4例がSD 症状：1例が改善、6例が不変、1例は悪化
6	7 (4/3)	Cobi (n = 3) Dab (n = 3) Dab/Tra (n = 1)	4-12か月	Ara C or Clo	MRI：6例がCR or PR 症状：3例中3例で改善(2例は治療終了後再燃)
7	1 (0/1)	Tra	9サイクル (期間不明)	Ara C	MRI：改善 症状：正常化
8	3 (2/1)	Vem	中央値24か月	なし	MRI：不変 症状：不変

rND: radiological neurodegenerative disease, cND: clinical neurodegenerative disease, Vem: vemurafenib, Dab: dabrafenib, Tra: trametinib, Cobi: cobimetinib, Ara-C: cytarabine, Clo: clofarabine

参考文献

- McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer*. 2018; 124: 2607-2620.
- Henter JI, Kvedaraite E, Martín Muñoz D, et al. Response to mitogen-activated protein kinase inhibition of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis monitored by cerebrospinal fluid neurofilament light as a biomarker: a pilot study. *Br J Haematol*. 2022; 196: 248-254.
- Sveijer M, von Bahr Greenwood T, Jädersten M, et al. Screening for neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis with neurofilament light in plasma. *Br J Haematol*. 2022; 198: 721-728.
- Eckstein OS, Visser J, Rodriguez-Galindo C, et al. Clinical responses and persistent BRAF V600E+ blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition. *Blood*. 2019; 133: 1691-1694.
- Paul G, Kemps, F. J. Sherida H. et al. Real-world experience with targeted therapy in patients with histiocytic neoplasms in the Netherlands and in Belgium. *Blood Neoplasia*. 2024; 1: 100023.
- Karri V, Lin H, Velazquez J, et al. Clinical, radiological and molecular responses to combination chemotherapy with MAPK pathway inhibition in relapsed and refractory Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2024; 204: 1882-1887.
- Wahba A, Cuglievan B. Central nervous system Langerhans cell histiocytosis and neurodegenerative syndrome responding to MEK inhibition. *EJHaem*. 2021; 2: 881-882.
- Trambusti I, Pegoraro F, Gaspari S, et al. Neurodegeneration in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis treated with vemurafenib. *Br J Haematol*. 2024; 204: 2508-2511.

組織球症に伴う 中枢神経変性症の診療ガイド 2026 年版

組織球症に続発する中枢神経変性症の
診断・治療エビデンスの創出

発行日：2026 年 2 月

