

総説

組織球症に続発する中枢神経障害：改善が期待できる中枢神経変性症

森本 哲^{1)*}, 坂本 謙一²⁾, 工藤 耕³⁾, 塩田 曜子⁴⁾

- 1) 昭和伊南総合病院小児科
- 2) 滋賀医科大学小児科
- 3) 弘前大学医学部小児科
- 4) 国立成育医療研究センター小児がんセンター

要旨：組織球症 (histiocytosis, 以下 HC と略記) は単球系細胞が様々な臓器に集簇し傷害する炎症性骨髄腫瘍で、ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis, 以下 LCH と略記) やエルドハイム-チェスター病 (Erdheim-Chester disease, 以下 ECD と略記) が含まれ、*BRAF*^{V600E} を代表とする分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase, 以下 MAPK と略記) 経路の活性化遺伝子変異を認める。LCH 例の数%は、診断後数年以上経過し初期症状が消失した時期に、左右対称性の小脳病変や脳萎縮が現れ小脳失調や高次脳機能障害が生じる。ECD にも同様の中枢神経変性症 (neurodegeneration, 以下 ND と略記) がある。近年、MAPK 阻害剤によりこれらが改善することが報告された。この中枢神経障害を原因不明の ND や HC 例から早期に見出し MAPK 阻害剤により治療すれば、改善が期待できる。

Key words：ランゲルハンス細胞組織球症, エルドハイム-チェスター病, *BRAF*^{V600E} 変異, 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ阻害薬, 神経変性症

はじめに

組織球症 (histiocytosis, 以下 HC と略記) は、単球系細胞が様々な臓器に集簇し傷害する炎症性骨髄腫瘍の総称である。分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase, 以下 MAPK と略記) 経路は、細胞膜上の成長因子などの受容体から、細胞質内の RAS→RAF (ARAF/BRAF)→MEK→ERK へ連なる、核内へ転写シグナルを伝える経路で、細胞の分化や増殖などに重要な役割があり、がんの約 40%はこの経路の遺伝子に活性化変異を認める¹⁾。多くの HC の病的細胞にも *BRAF*^{V600E} を代表とする MAPK 経路の活性化遺伝子変異を認める。最も多い HC は小児に好発するランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis, 以下 LCH と略記) であるが、発症から数年以上経過し初期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 (neurodegeneration, 以下 ND と略記) を続発することが 30 年前から知られていた²⁾。また、成人に多いエルドハイム-チェスター病 (Erdheim-Chester disease, 以下 ECD と略記) でも診断時から徐々に進行する同様の ND の存在がわかってきた³⁾。近年、これらが MAPK 阻害剤によって改善する可能性が報告されている⁴⁾。しかし、この HC 関連中枢神経変性症 (HCND) は極めて認知度が低いため、原因不明の ND や HC 患者の中に HCND が埋もれている可能性がある。本総説では、HCND に関する知見をまとめ、スクリーニングの方策と治療について述べる。

HC の疫学と臨床像

HCND を続発する代表的な HC には LCH⁵⁾ と ECD⁶⁾ がある。両者の臨床像を Table 1 にまとめる。

LCH は乳幼児に好発するが、日本での発症数は年間約 100 例で、その 20~30%は成人発症と推計される。小児では男児にやや多いが、成人では男女差はない。診断は病変組織の病理所見によりなされ、病的組織球は CD1a⁺/CD207⁺の未熟樹状細胞でコーヒ-豆様のくびれた核が特徴である。溶骨性病変が最多で、小児では頭蓋骨に多く難治性中耳炎や頭蓋腫瘍を呈することがある。その他、皮膚/粘膜や造血器・肝臓・脾臓・肺・下垂体病変等がみられる。孤発性の骨病変や皮膚単独病変の場合には自然治癒することがある。

ECD はほとんどが成人で男性に多く、日本での発症数は年間数例と推計される。診断時、20%近くの例に LCH の既往または併存がある。病変組織の病理所見により診断され、病的組織球は CD68⁺/CD1a⁻の泡沫状マクロファージで、核がリング状に配列された多核の Touton 型巨細胞の出現が特徴である。硬化性骨病変が最多で、両側性で下肢に多い。その他、皮膚/粘膜や造血器・肝臓・脾臓・肺・下垂体等病変がみられるが、大血管や腎周囲の線維化病変が特徴である。自然治癒することはない。

このほか、比較的頻度の高い HC として、乳幼児に好発する若年性黄色肉芽腫 (JXG) (日本での発症数 50 例/年) や若年成人に好発する Rosai-Dorfman 病 (RDD) (日本での発症数 < 5 例/年)



Table 1 Clinical characteristics of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim–Chester disease.

	Langerhans cell histiocytosis	Erdheim–Chester disease	
Susceptible age	Infants (<3 years old)	Adults (around 50 years old)	
Gender	Male predominant in infants	Male predominant	
Incidence in Japan	About 100 cases/year	Several cases/year	
Pathologic cells	Positive for CD1a and CD207 Immature dendritic cell*	Positive for CD68 and negative for CD1a foamy macrophage**	
Involved organ	Bone	80–90% (osteolytic and common in cranial bone)	80% (osteosclerotic and common in bilateral lower extremity)
	Skin/Mucosa	40–50%	25%
	Xanthoma	None	30%
	Lymph node	20%	None
	Hematopoietic	15%	10%
	Liver	15%	<10%
	Spleen	10%	<10%
	Lung	10%	30%
	Thymus	10%	None
	CDI	10%	40%
	APHD	5%	40%
	Peri-aorta***	None	50%
	Peri-renal***	None	70%
Spontaneous regression	Sometimes in solitary bone or isolated skin lesions	None	

*Coffee bean like twisted cell, **Presence of multinucleated giant cells with a central ring of nuclei (Touton-type giant cells), ***Fibrotic lesions. CDI, central diabetes insipidus; APHD, anterior pituitary hormone deficiency.

がある。頭蓋内腫瘍性病変を JXG・RDD の 2~5% に認め⁷⁾⁸⁾、このような例に ND のリスク因子となる *BRAF*^{V600E} 変異の報告されている⁹⁾¹⁰⁾ ことから、JXG や RDD に続発する ND が存在する可能性はあるが、現在のところ報告は見当たらない。

LCH および ECD における MAPK 経路の遺伝子変異

2010 年に LCH の約半数で病変組織に *BRAF*^{V600E} 変異が検出されることが報告され¹¹⁾、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。90% の LCH は MAPK 経路に活性化遺伝子変異があり¹²⁾、この変異はドライバー変異である¹³⁾。ECD も半数近くに *BRAF*^{V600E} 変異があり¹⁴⁾、*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¹²⁾。

HCND の疫学

LCH 関連 ND (LCHND) では、脳 MRI 異常がまず現れ (放射線学的 ND [rND])、その後、神経症状が出現 (臨床的 ND [cND]) する。成人 LCH 例が LCHND を続発することは極めてまれで¹⁵⁾、LCHND のほとんどは小児 LCH に続発している。小

児 LCH の 24% が rND を続発する¹⁶⁾。日本の小児 LCH の発症数は年間 70 例ほどであり、LCHrND 新規例は年間 15 例ほどと推計される。日本の小児多発骨型/多臓器型 LCH のコホート¹⁷⁾¹⁸⁾ とフランスのコホート¹⁹⁾ では、LCH 診断後 15 年の時点の LCHcND の累積続発率は 6% 近くであることから、日本での LCHcND 新規例は年間 4 例ほどと推計される。LCHcND と診断された年齢の中央値は、日本のコホートでは 7.9 歳 (幅 4.0~14.5)、フランスのコホートでは 9.2 歳 (幅 3.4~25.8) である。続発率に男女差はない。

ECD の 38% に中枢神経症状を認め、その半数、すなわち 20% 近くが ND 様の画像所見を認める²⁰⁾。日本での ECD の発症数は年間数例であり、ECD 関連 cND (ECDcND) 新規例は年間 1 例ほどと推計される。ECDND の報告例はすべて 50 歳前後の成人で、ほとんどが男性である²¹⁾²²⁾。

HCND の病態

LCHND の脳病変には、CD1a⁺LCH 細胞を認めず CD8⁺T リンパ球とマクロファージの浸潤がある²³⁾。LCHND のほとんどは *BRAF*^{V600E} 変異陽性で、LCHND 続発例は活動性の LCH 病変がな

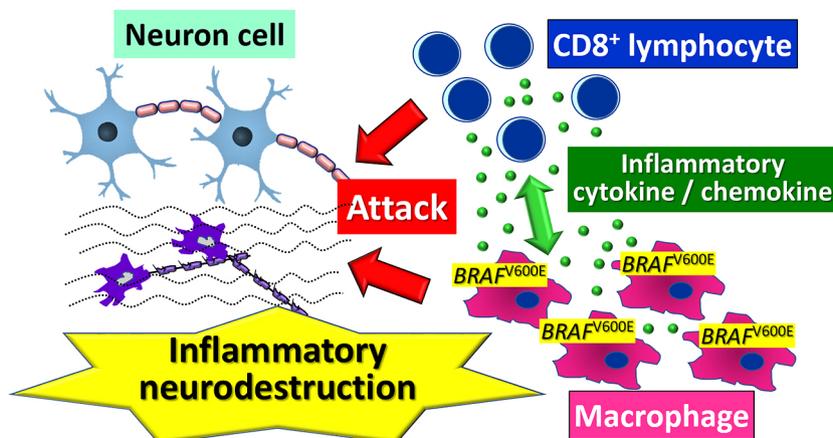


Fig. 1 Schema of brain lesion of Langerhans cell histiocytosis associated neurodegeneration.

Langerhans cell histiocytosis (LCH)-associated CNS degeneration presents with inflammatory neurodestruction. Brain lesions show high expression of the inflammatory cytokine/chemokine osteopontin, and infiltration of macrophages with the *BRAF* V600E mutation same as lesional LCH cells, and CD8-positive T cells. No CD1a-positive LCH cells are observed.

くても末梢血や髄液中に *BRAF*^{V600E} 変異が検出される例があり、脳病変部の血管周囲に脳常在マクロファージ（ミクログリア）のマーカー陰性で *BRAF*^{V600E} 変異陽性の組織球が浸潤し、病変部位では炎症性サイトカイン/ケモカインであるオステオポンチン（OPN）が高発現している⁴⁾。LCH細胞の発現プロファイルは卵黄嚢造血由来の皮膚常在マクロファージ（ランゲルハンス細胞）ではなく骨髄由来の未熟骨髄樹状細胞に類似すること²⁴⁾から、LCHNDの原因はLCH細胞と起源を同じくする骨髄由来前駆細胞の脳血管周囲への浸潤による炎症性神経破壊と推論されている（Fig. 1）。

ECDNDの脳には、リンパ球浸潤とグリオーシス・神経細胞の喪失を認め²¹⁾、泡沫状マクロファージの浸潤を認める例があり²²⁾、ECDNDも炎症性神経破壊が原因と考えられる。ECDND例もほとんどが *BRAF*^{V600E} 変異陽性である²¹⁾。

HCNDの臨床像と経過

LCH診断時にLCHNDを認めることは極めてまれで、多くの場合、LCH診断後3年ほどを経て初期の骨病変等が消失した時期に、MRIで小脳歯状核にT₂高信号、基底核にT₁高信号の左右対称性の造影効果のない異常所見が出現する（LCHrND）²⁵⁾。橋被蓋、錐体路を含む橋や小脳脚、大脳白質内にもしばしば異常信号が出現し、小脳白質や松果体に嚢胞性病変がみられる例がある²⁶⁾²⁷⁾。これらの画像所見はほとんどが徐々に悪化し、小脳や大脳の萎縮が現れる²⁶⁾²⁷⁾（Fig. 2）。MRI異常の出現時、半数の例でLCHの活動性病変は消失している²⁵⁾。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、知能低下や学習障害・性格変化などの高次脳機能障害が出現する（LCHcND）¹⁹⁾²⁵⁾（Fig. 3）。神経症状の進行は個人差が大きく、軽度の運動失調のみで経過する例から数年で植物状態に至る例までである²⁸⁾。LCHcNDの累積続発率は、5年で1~2%、10年で4%、15年で6%^{17)~19)}と、LCH診断から5年以降に増加する。日本のコホートでは、LCH診断からの観察期間の中央値12年で、

317例中15例にLCHcNDを認め、このうち10例（67%）は中枢性尿崩症（central diabetes insipidus, 以下CDIと略記）を、6例（40%）は下垂体前葉ホルモン分泌不全（anterior pituitary hormone deficiency, 以下APHDと略記）を伴い、計11例（73%）がいずれかを伴っていた。全例において、これらCDI・APHDは、LCHcNDに先行または同時に発症し、LCHNDが先行した例はなかった。神経症状の出現時にLCHの活動性病変を認めたのは4例（27%）のみであった。

ECDNDで脳MRI異常や神経症状が確認される時期は、ECD診断に先行または同時が60%近く、ECD診断後2年以内が30%近くを占める。80%は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。半数以上は頭蓋顔面骨の病変を伴い、30%近くにCDIを認める。初発症状は歩行障害が多く、小脳症状や行動・認知障害等が徐々に進行し、30%近くが2~4年で死亡する²¹⁾²²⁾。脳MRIでLCHNDと同様の所見を認める。造影効果のある結節性病変を合併する例は神経症状の進行が早い²²⁾。半数の例は、頸・胸・腰部脊髄にもT₂高信号の造影効果のない斑状病変を認める。

HD-ND続発のリスク因子

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CDIの併発リスクが高い（2.6倍）ため、これらは「CNSリスク部位」と呼ばれるが²⁹⁾、LCHNDのリスク因子でもある¹⁹⁾。CDI併発した例を5年間以上観察すると76%がLCHrNDを続発する³⁰⁾。LCHcND続発率は、CDI併発例（13.2~20.0% vs. 0.7~1.9%）¹⁸⁾¹⁹⁾、再発例（特にCNS部位への）¹⁸⁾¹⁹⁾に有意に高い。フランスのコホートでもLCHcNDのほとんど（94%）はLCH病変組織で *BRAF*^{V600E} 変異を認め、LCHcNDの累積続発率は *BRAF*^{V600E} 変異陽性群で有意に高い（22.8% vs. 1.3%）¹⁹⁾。

ECDNDのリスク因子は解析されていないが、ECDcNDの例には、頭蓋顔面骨の病変²¹⁾²²⁾、CDI併発²¹⁾、*BRAF*^{V600E} 変異が多

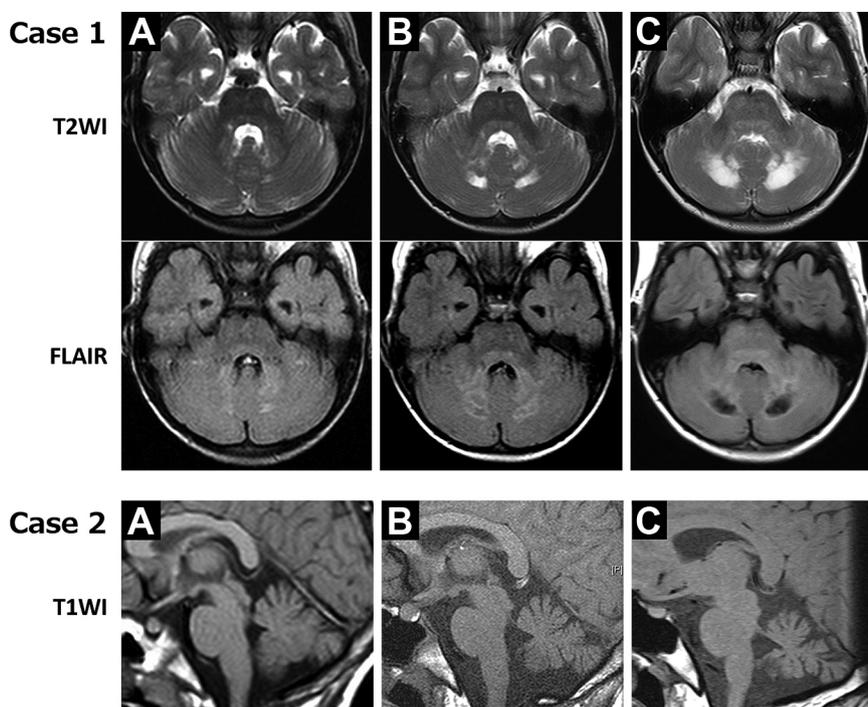


Fig. 2 MRI findings of our cases with Langerhans cell histiocytosis associated neurodegeneration.

Case 1: A girl aged 3.5 years at diagnosis of Langerhans cell histiocytosis (LCH). A) One year after the diagnosis of LCH, symmetrical abnormal signals appeared in the bilateral cerebellar dentate nuclei. B) Three years after the diagnosis of LCH, the abnormal signal lesions gradually expanded. C) Seven years after diagnosis of LCH, the abnormal signal lesions became cystic lesions. Case 2: A girl aged 2 years at diagnosis of LCH. Over time, her cerebral atrophy progressed. A), B) and C) are 6, 11, and 17 years after LCH diagnosis, respectively.

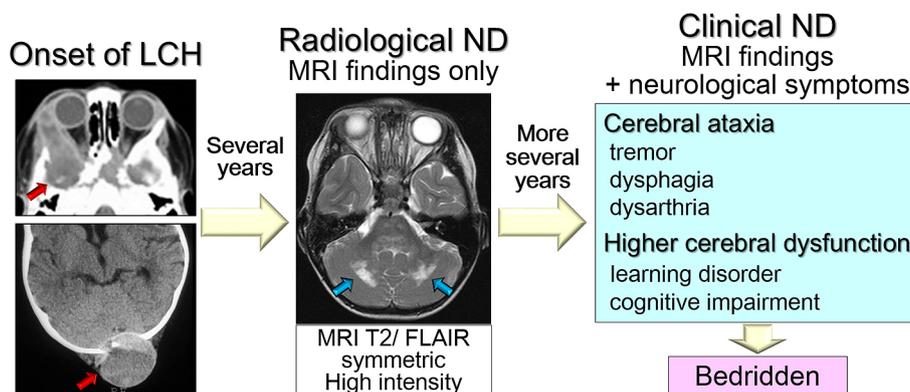


Fig. 3 The typical clinical course of Langerhans cell histiocytosis-associated neurodegeneration.

Several years after the onset of Langerhans cell histiocytosis, when the initial bone lesions (red arrows) have resolved, high-intensity lesions appear in the cerebellar dentate nucleus and basal ganglia on MRI (T₂/FLAIR) (blue arrows). After several more years, the patients develop cerebellar ataxia and higher brain dysfunction, and eventually become bedridden.

い²¹⁾ことから、LCHNDと同様に、これらはECDNDのリスク因子と考えられる。

HCNDのバイオマーカー

神経炎症性疾患である多発性硬化症³¹⁾³²⁾と同様に、LCHNDにおいても炎症性サイトカインのインターロイキン(IL)-17やOPN、神経軸索の細胞骨格成分であるニューロフィラメント軽鎖(neurofilament light chain, 以下NFLと略記)がバイオマ

ーカーとなる。IL-17はLCHの病態形成に強く関わっている³³⁾。血漿および髄液中IL-17はLCHNDで上昇し³⁴⁾、LCHNDの診断に有用なマーカーとなる。OPNもLCHの病態形成に強く関わり³⁵⁾³⁶⁾、血漿および髄液中OPNはCDIを併発したLCHで上昇する³⁷⁾。OPNは、LCHNDの脳病変で高発現し、LCHcNDの髄液中で上昇し⁴⁾、LCHNDの診断に有用なマーカーとなる。髄液³⁸⁾および血漿中³⁹⁾NFLはLCHNDを続発したLCHで上昇する。また、髄液中のNFL値は、後述するMAPK阻害剤による治

療に反応して低下し⁴⁰⁾, LCHND の診断, および, 治療反応性の評価に有用となる.

LCH が寛解状態にもかかわらず LCHrND 例において BRAF^{V600E} 変異が末梢血単核球中に 3/5 例 (60%) で検出されたとの報告⁴¹⁾, LCH が寛解状態にもかかわらず LCHcND 例において BRAF^{V600E} 変異が末梢血単核球中に 8/36 例 (22%)・髄液中に 2/20 例 (10%) で検出されたとの報告⁴⁾がある. よって LCH が寛解状態にもかかわらず末梢血単核球や髄液中に BRAF^{V600E} 変異が検出された例は LCHND を疑うべきである.

ECD⁴²⁾ と LCH⁴³⁾ でサイトカイン/ケモカインのパターンは多少異なるので, LCH と同様に IL-17 や OPN が ECDND のバイオマーカーとなるかは不明である. 炎症性神経破壊という共通した病態からすると, NFL は ECDND においてもバイオマーカーとなると考えられる. ECDND 例の多くは, ECD の活動性病変を伴っているため²¹⁾²²⁾, 末梢血中に BRAF^{V600E} 変異が検出される例が多い²¹⁾.

HCND の治療

LCHND に対して免疫グロブリン (IVIG) 療法やシタラビン (Ara-C) 療法が, ECDND に対してインターフェロン (IFN)-α 療法が試みられてきたが, 再現性のある有効性が明らかな治療法はなかった. IVIG 療法は神経症状の進行を遅らせる可能性はあるが改善させることはない²⁸⁾⁴⁴⁾. Ara-C 療法により LCHcND が改善したとの報告⁴⁵⁾があるが, LCH の初期治療として Ara-C 療法⁴⁶⁾を用いても数%は LCHND を続発すること¹⁷⁾¹⁸⁾, LCHND

に対して Ara-C 療法の有効性を検証した報告が他にないことから, その効果は不明である. IFN-α 療法は中枢神経病変のある ECD の生存率を向上させるが⁴⁷⁾, ECDND を改善させない²¹⁾.

LCH⁴⁸⁾ および ECD⁴⁹⁾ に対する MAPK 阻害剤の有効性は確立している. 日本では 2023 年 9 月時点でいずれの MAPK 阻害剤も HC に対して保険承認されていないが, BRAF^{V600E} 変異のある ECD に BRAF 阻害剤であるベムラフェニブ (VMF)⁵⁰⁾ が, 遺伝子変異にかかわらず成人 HC に MEK 阻害剤であるコビメチニブ⁵¹⁾ が FDA により承認されている. 最近, MAPK 阻害剤により HCND が改善したという報告が蓄積されつつある.

McClain らは⁴⁾, 4 例の LCHcND に BRAF 阻害剤を投与した. 神経症状の出現直後の 1 例では MRI 所見の改善と症状の消失, 神経症状出現後 1~4 年の 2 例では MRI 所見と症状の軽度改善を得たが, 神経症状出現後 10 年以上経過した例では MRI 所見・症状ともに改善は得られなかった. Eckstein らは⁵²⁾, 13 例の LCHND (LCHrND 4 例, LCHcND 9 例) に BRAF 阻害剤または MEK 阻害剤を投与した. LCHrND の 4 例全てに MRI 所見の改善, LCHcND の 9 例 (神経症状出現後の中央値 23 か月 [幅 0 か月~12 年]) 中 8 例に神経症状の改善を得たが, 1 例は不変だった. 不変だった 1 例は神経症状の出現後 9 年経過した例であった. これらのことからすると LCHND の早期, すなわち, LCHrND の段階あるは LCHcND となって数年以内に MAPK 阻害剤で治療すると, 改善が期待できる. しかし, いずれの報告でも, 治療中断により増悪し, 治療期間について今後検討が必要である. ECDND に対する MAPK 阻害剤の報告は少ないが,

Table 2 Proposed diagnostic criteria for histiocytosis-related neurodegeneration.

<Major criteria>
1. Presence of history* or active lesions** of histiocytosis
2. Typical findings on brain MRI
3. Presence of cerebellar ataxia or higher brain dysfunction
<Minor criteria>
1. Positive for BRAF ^{V600E} mutation allele in blood or cerebrospinal fluid (but only under no malignant diseases other than histiocytosis with BRAF ^{V600E} mutation)
2. Presence of central diabetes insipidus or anterior pituitary hormone deficiency
3. Elevation of IL-17 or osteopontin levels in blood or cerebrospinal fluid (but only under no active lesions of histiocytosis)
<Reference findings>
1. Elevation of NFL levels in blood or cerebrospinal fluid (but only under no other central nervous disorders showing elevated NFL)
Definitive HC-cND: fulfilled all of major criteria
Definitive HC-rND: fulfilled the major criteria of 1 and 2 (If the MRI findings are minimum, fulfill reference findings)
Probable HC-cND: fulfilled the major criteria of 2 and 3, and fulfilled at least one of the minor criteria

*especially craniofacial lesions; **especially bone lesions. NFL, neurofilament light chain; HC, histiocytosis; cND, clinical neurodegeneration; rND, radiological neurodegeneration.

Chiappariniら²¹⁾は、IFN-α不応のECDcNDの2例にVMFを投与し、MRI所見・神経症状ともに著明な改善を得た報告している。

悪性黒色腫では、BRAF阻害剤の単剤治療は耐性化を生むが⁵³⁾、LCHやECDにおいて耐性化は報告されていない⁶⁾⁵⁴⁾。HC例に対するVMFの副作用として、皮疹や光線過敏が半数近くにみられる⁵⁵⁾。成人では皮膚扁平上皮癌が問題となり⁵⁰⁾、早期切除の機会を逸しないように皮膚所見に注意すべきである。

HCNDのスクリーニング検査と診断基準案

HCNDはMAPK阻害剤によって改善が期待できる中枢神経障害であり、早期に治療介入したほうが治療効果は高い。よって、HCNDを早期に診断することが重要であり、そのためには、原因不明のNDやHC患者の中にHCNDがないか、スクリーニングする必要がある。

原因不明のNDのスクリーニングとして、特徴的なMRI所見の確認、幼少時のLCH(特に頭蓋顔面骨病変)の病歴聴取、X線やPET検査による骨病変の検索、末梢血や髄液中のBRAF^{V600E}変異アレル検索、CDI/APHDの検索、血液と髄液中IL-17やOPNの測定、が挙げられる。特徴的なMRI所見がある例において、HCの既往や活動性病変が証明できればDefinitiveHCcND、HCの既往や活動性病変が明らかでなくてもBRAF^{V600E}変異アレルの検出またはCDI/APHDの併発、IL-17/OPN高値のいずれかがあればPossibleHCcND(Table 2)と診断してよいと考える。

HCのスクリーニングとして、頭蓋顔面骨病変やCDI/APHDのある例や再発例の脳MRIの定期検査、小脳失調などの神経所見の検索、NFLの測定、HCが寛解状態の例における末梢血BRAF^{V600E}変異アレル検索が挙げられる。特徴的なMRI所見に加え、神経症状があればDefinitiveHCcND、神経症状がない場合はDefinitiveHCrND(Table 2)として診断してよいと考える。

今後の展望

原因不明のNDおよびHC例をスクリーニングしてHCNDを早期に診断し、MAPK阻害剤による治療で重大な中枢神経障害を回避する戦略の確立が望まれる。令和5年度からAMED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」研究班(代表:塩田曜子)が発足した。まず、HCNDのレジストリー構築に着手し、NFLなどの客観的指標となるバイオマーカーを用いMAPK阻害剤の臨床試験⁵⁶⁾を進める方針である。

文 献

- 1) Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med* 2020;19:1997-2007.
- 2) 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.
- 3) Fukazawa T, Tsukishima E, Sasaki H, et al. Erdheim-Chester disease and slowly progressive cerebellar dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:238-240.
- 4) 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.
- 5) Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, et al. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int* 2014;56:451-461.
- 6) Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020;135:1311-1318.
- 7) Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol* 2005;29:21-28.
- 8) Ablá O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 2018;131:2877-2890.
- 9) Picarsic J, Pysker T, Zhou H, et al. BRAF V600E mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:168.
- 10) Cronin C, McLaughlin R, Lane L, et al. Case report: BRAF-inhibitor therapy in BRAF-mutated primary CNS tumours including one case of BRAF-mutated Rosai-Dorfman disease. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1070828.
- 11) Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-1923.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Spagnolo F, Leopizzi E, Cardamone R, et al. Neurodegeneration in the course of Langerhans cell histiocytosis. *Neurol Sci* 2012;33:605-607.
- 16) Laucenkis 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Chiapparini L, Cavalli G, Langella T, et al. Adult leukoencepha-

- lopathies with prominent infratentorial involvement can be caused by Erdheim-Chester disease. *J Neurol* 2018;265:273-284.
- 22) 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.
- 23) Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005;128:829-838.
- 24) 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.
- 25) Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, et al. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2008;153:127-132.
- 26) Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006;16:2074-2082.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Grois N, Potschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228-233.
- 30) 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.
- 31) Wen SR, Liu GJ, Feng RN, et al. Increased levels of IL-23 and osteopontin in serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2012;244:94-96.
- 32) Sen MK, Hossain MJ, Mahns DA, Brew BJ. Validity of serum neurofilament light chain as a prognostic biomarker of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 2023;270:1908-1930.
- 33) 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.
- 34) Ismail MB, Akefeldt 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.
- 35) Oh Y, Oh I, Morimoto J, et al. Osteopontin has a crucial role in osteoclast-like multinucleated giant cell formation. *J Cell Biochem* 2014;115:585-595.
- 36) Oh Y, Morimoto A, Shioda Y, et al. High serum osteopontin levels in pediatric patients with high risk Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine* 2014;70:194-197.
- 37) 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.
- 38) Gavhed D, Akefeldt SO, Osterlundh G, et al. Biomarkers in the cerebrospinal fluid and neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1264-1270.
- 39) 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.
- 40) Henter JL, 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.
- 41) 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*. doi: 10.1007/s12185-023-03588-w. (in printing)
- 42) Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117:2783-2790.
- 43) Morimoto A, Oh Y, Nakamura S, et al. Inflammatory serum cytokines and chemokines increase associated with the disease extent in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine* 2017;97:73-79.
- 44) 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-e39.
- 45) 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.
- 46) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol* 2016;104:99-109.
- 47) Arnaud L, Hervier B, Néel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117:2778-2782.
- 48) Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study. *J Clin Oncol* 2019;37:2857-2865.
- 49) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015;33:411-418.
- 50) Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the Histology-independent, Phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018;4:384-388.
- 51) Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019;567:521-524.
- 52) 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.
- 53) Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting the MAPK pathway. *Discov Med* 2015;19:455-461.
- 54) Jouenne F, Benattia A, Tazi A. Mitogen-activating protein kinase pathway alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Curr Opin Oncol* 2021;33:101-109.
- 55) Mohapatra D, Gupta AK, Haldar P, et al. Efficacy and safety of vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis (LCH): a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2023;40:86-97.
- 56) Shioda Y, Sakamoto K, Morimoto A. New biomarker paves the way for a clinical trial for neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2022;198:623-624.

COI : 森本哲, 坂本謙一, 工藤耕, 塩田曜子 : 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

本研究は, AMED 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」(課題番号 JP23ek0109635, 代表 : 塩田曜子) の支援を受けた。

***Corresponding author** : 森本哲

昭和伊南総合病院小児科 (〒 399-4117 長野県駒ヶ根市赤穂 3230)

Central nervous system disorders secondary to histiocytoses: neurodegeneration with potential for improvement

Akira Morimoto, M.D., Ph.D. ¹⁾, Kenichi Sakamoto, M.D., Ph.D. ²⁾, Ko Kudo, M.D. ³⁾ and Yoko Shioda, M.D., Ph.D. ⁴⁾

1) Division of Pediatrics, Showa Innan General Hospital

2) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

3) Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine

4) Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

Abstract: Histiocytoses, including Langerhans cell histiocytosis (LCH) and Erdheim–Chester disease (ECD), are inflammatory myeloid tumors in which monocyte lineage cells aggregate in various organs, causing tissue damage. Most of these tumors harbor oncogenic mutations in mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway genes, typified by *BRAF*^{V600E}. Some patients with LCH develop bilateral symmetrical cerebellar lesions and brain atrophy several years after diagnosis when the initial symptoms disappear, leading to cerebellar ataxia and higher cerebral dysfunction. A similar neurological disorder has also been reported in ECD. This neurological disorder can be improved with MAPK inhibitors. When patients with this neurological disorder are identified among neurodegeneration of unknown etiology or histiocytosis patients and treated early with MAPK inhibitors, the disorder can be reversible.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim–Chester disease, *BRAF*^{V600E} mutation, mitogen-activated protein kinase inhibitor, neurodegeneration

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:85-92

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001899