

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
小児がん拠点病院等及び成人診療科との連携による長期フォローアップ体制の  
構築のための研究  
分担研究報告書

「 LCH の長期フォローアップにおける課題  
～長期フォローアップ体制の疾患別モデルとして～」

研究分担者 塩田曜子 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科 医長

**研究要旨**

本分担研究では、小児がん患者の長期フォローアップ体制構築におけるひとつの疾患モデルとして、稀少疾患であるランゲルハンス細胞組織球症（LCH）を題材として、小児がん全体の長期フォローアップにおける課題を明らかにする。小児がん患者共通の調査項目に加え、疾患特有の多種多様な不可逆性病変の内容と発症頻度、およびその発症リスク因子解明を目的とする調査項目を含め、フォローアップデータを長期にフォローロスなく収集し、同時に内科系の診療科や多職種と連携して患者支援へとつなげていく方法を検討する。

**A. 研究目的**

小児がん経験者の長期フォローアップ体制構築を目指し、ひとつの疾患モデルとして稀少疾患であるランゲルハンス細胞組織球症（LCH）を題材として、前方視的縦断観察研究の体制を整備し、実際に研究を遂行していくことにより、長期フォローアップにおけるさまざまな課題を明らかとする。

**B. 研究方法**

LCH は一部の乳児の難治例を除き、比較的軽い内容の化学療法が行われ生命予後はよい。しかし、再発率が30%以上と高率であること、再発を反復する例があること、10年以上経過後にも疾患に関連した晩期合併症を生ずるこ

と、特に、中枢神経に関連した尿崩症、下垂体前葉機能障害、そして、進行性の中枢神経変性症は QOL に関わる大きな問題である。これらの中枢神経に関連した合併症は、眼窩や上顎などの顔面骨、頭蓋底、側頭骨などの骨病変のある症例、また、再発例に多いとされ、1-2 年毎の頭部 MRI を含む丁寧な長期フォローアップにより、既報よりも多くの症例において検出されるという報告がある。これらの晩期合併症の正確な発症率や長期予後を知るには、15 年以上の長期フォローアップが重要であり、フォローロスなく追跡調査を行える体制が必要となる。

日本小児がん研究グループ JCCG の血液腫瘍分科会 JPLSG では、2012-2017 年に多施設共同臨床試験「小児 LCH に対するリスク別臨床

研究 (LCH-12)」を施行した。LCH-12 は、多臓器型および多発骨型 LCH を対象として、維持療法を強化し、再発を阻止することによる中枢神経関連の晩期合併症、すなわち、尿崩症や中枢神経変性症の発症率を減少できるかを検証する研究である。この登録例を長期にフォローアップし、さまざまな不可逆性病変の内容と発症頻度、およびその発症リスク因子解明を目的とする 15 年間の調査研究が、「LCH-12 登録例の不可逆性病変と予後に関する前方視的縦断観察研究 (LCH-12-LTFU)」である。(jRCT1030220547)

本分担研究では、LCH-12-LTFU を題材として、小児がん経験者の長期フォローアップ体制構築におけるさまざまな課題を抽出し、対応を検討する。

(倫理面への配慮) 症例登録にあたり、文書を用いた説明同意の後に、患者または代諾者によりオンラインによる入力フォームを用いて登録を行ってもらおう。この際に、実名登録ではなく、イニシャルでの登録も可としている。個人情報外部からアクセスできない仕組みとしており、以降は Study ID により管理される。

### C. 研究結果

#### ① LCH-12-LTFU 観察研究の構築時における課題の抽出

小児がんはそれぞれが稀少疾患であり、正確な晩期合併症の発症頻度や長期フォロー中の問題点を明らかにするためには、横断研究ではなく、年次調査をベースとした前方視的な長期の観察研究が必要である。特に LCH の場合には、治療関連の合併症よりも、疾患に関連した晩期合併症が治療から 10 年後にも生ずることが特徴である。そのため、LCH-12-

LTFU では、脱落なく長期に情報収集が可能なように研究を構築し、準備段階で明らかとなった以下の点について工夫を検討した。

- 1) 調査項目の設定：小児がん患者共通の必要情報に加え、個別の疾患特有の晩期合併症検出のための調査内容や施行時期の設定が必要である。
- 2) 小児期から成人期への移行：円滑なトランジションや観察研究の継続が可能な体制整備、また実際に晩期合併症を生じた際の相談システムの構築が求められる。
- 3) 同意取得の方法：稀少疾患の長期予後の検討には、フォローロスの回避が重要である。実名登録や成年に達した後の再同意取得の方法の整備が望まれる。
- 4) 患者本人や家族への教育：初期の病状が軽いと病識が乏しく受診が途絶えてしまう。治療の初期から長期フォローの意義や重要性を説明し、推奨時期を設定して患者本人に伝えていく。
- 5) 患者会との連携：当事者からのニーズの聴取や意見交換を行う場を設け、必要な支援体制や時期について検討していく。
- 6) 長期フォローアップセンターとの連携：実際に長期フォローを行う医療者や多職種、社会における支援者へ疾患の啓発や指導が望まれる。

これらの課題について対応を検討することにより、小児がん経験者の長期フォローアップ体制構築時に役立てていく。

② LCH-12-LTFU 観察研究遂行中の課題の検討  
令和 3 年度中に研究体制を構築し、LCH-12 に症例を登録した施設による多施設共同研究として、倫理審査承認を得た後、令和 4 年 6 月にキックオフを行った。令和 5 年 3 月末まで

に 50 施設が倫理審査承認を得て、26 例が研究に参加登録された。

実際に観察研究を遂行中に、上記の 6 つの課題に加え、次の問題が明らかとなった。

7) 長期の研究期間中における検査項目の変更:本研究は 15 年間にわたり長期フォローアップを行うため、この期間中に、その他の検査項目についても時代とともに変化する可能性がある。実例として、LCH-12-LTFU では認知機能検査としてこれまでひろく用いられている WISC-IV を項目に挙げているが、令和 4 年 2 月に WISC-V が新たに発行された。臨床現場における導入は、施設毎の方針によることから、いずれの方法でも対応が可能なようにデータ収集・解析を行うことのできる体制を整えた。このように、研究を行いながらも、多職種・社会による「適切な時期の適切な支援」につながる長期フォローアップが理想であり、柔軟な対応が求められる。

#### D. 考察

小児がん長期フォローアップ体制構築におけるさまざまな課題は、研究開始後にはじめて顕在化する可能性がある。疾患特有の晩期合併症が初期治療から 10 年経過後にも新たに生じうる LCH 患者の長期フォローアップ観察研究は、全ての小児がん経験者を対象とした長期フォローアップセンター体制構築にあたり、コホートは小規模だが、課題の解決へのモデルとして適当と考えられる。最終的には、長期フォローアップ調査として推奨したことが患者さんの日常生活や将来に役立つよう、適切な時期に、評価と対応が円滑に行える体制が望まれる。小児科関連の医療関係者のみならず、内科系診療部門へのトランジションや学校、地域による支援へとつなげていくこ

とを目指す。

#### E. 結論

LCH-12-LTFU 観察研究の体制を整備し、課題を抽出して対応を検討した。今後、長期フォロー調査を遂行しつつ、さらに課題の抽出と解決に取り組んでいく。

#### F. 健康危険情報

該当しない

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yoko Shioda, Kenichi Sakamoto, Akira Morimoto. New biomarker paves the way for a clinical trial for neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol.* 2022; 198: 623-624. doi: 10.1111/bjh.18308. PMID: 35727899

2) Kenichi Sakamoto, Kentaro Fujimori, Osamu Miyazaki, Takako Yoshioka, Akihiro Yoneda, Kimikazu Matsumoto, Yoko Shioda. Inclusion of thymic Langerhans cell histiocytosis in the “5 Ts” of the differential diagnosis of anterior mediastinal mass. *International Journal of Hematology.* volume 117, pages311 - 313 (2023) Published: 04 February 2023

3) Kenichi Sakamoto, Yoko Shioda. Radiologic zebra line sign in a patient with Langerhans cell histiocytosis on bisphosphonate therapy. *eJHaem.* 24 April 2022. DOI: 10.1002/jha2.452

4) Ko Kudo, Tsutomu Toki, Rika

Kanezaki, Tatsuhiko Tanaka, Takuya Kamio, Tomohiko Sato, Shinya Sasaki, Masaru Imamura, Chihaya Imai, Kumiko Ando, Harumi Kakuda, Takehiko Doi, Hiroshi Kawaguchi, Masahiro Irie, Yoji Sasahara, Akihiro Tamura, Daiichiro Hasegawa, Yosuke Itakura, Kenichiro Watanabe, Kenichi Sakamoto, Yoko Shioda, Motohiro Kato, Kazuko Kudo, Reiji Fukano, Atsushi Sato, Hiroshi Yagasaki, Hirokazu Kanegane, Itaru Kato 16, Katsutsugu Umeda, Souichi Adachi, Tatsuki Kataoka, Akira Kurose, Atsuko Nakazawa, Kiminori Terui, Etsuro Ito. BRAF V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica*. 2022 Jul 1;107(7):1719-1725. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. PMID: 35295077

5) Yukihiro Matsukawa, Kenichi Sakamoto, Yoko Shioda. Refractory Extracutaneous Juvenile Xanthogranuloma With Multiple Intracranial Nodular Lesions Successfully Treated With 2-Chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Apr 1;44(3):e823-e825.

6) Akira Morimoto, Yoko Shioda, Kenichi Sakamoto, Toshihiko Imamura, Shinsaku Imashuku and the Japan LCH Study Group. Bone lesions of Langerhans cell histiocytosis triggered by trauma in children.

*Pediatrics International* (2022)64, e15199. doi: 10.1111/ped.15199

7) 塩田曜子、坂本謙一、佐藤亜紀. 血液疾患のすべて. VIII. 悪性リンパ腫と類縁疾患. ランゲルハンス細胞組織球症. *日本医師会雑誌* 第151巻:特別号(1) p.S282-283. 2022年6月15日

8) 塩田曜子、石井榮一. 第2章小児がん、A 造血器腫瘍、10 組織球症、b. Langerhans 細胞組織球症以外の組織球症. [編集]日本小児血液・がん学会. *小児血液・腫瘍学改訂第2版* p.526-529. 診断と治療社 2022年6月

9) 森本 哲, 塩田 曜子, 坂本 謙一, 工藤 耕, 今村 俊彦, 工藤 寿子. Symposium 2 ランゲルハンス細胞組織球症における病態解明と治療の展望. *臨床血液* 2022年63巻5号 p. 373-382

## 2. 学会発表

1) LCH の中枢神経リスク部位とは: 組織球症の特徴と課題. 塩田曜子. 第42回日本脳神経外科コンgres総会 モーニングセミナー 2022年5月14日. 大阪.

2) 稀な小児組織球症の全国調査. 浅野 健, 森本 哲, 中澤 温子, 塩田 曜子, 中沢 洋三, 八角 高裕, 土居 岳彦, 坂本 謙一, 古賀 友紀. 日本小児血液がん学会組織球症委員会

*日本小児血液・がん学会雑誌* (2187-011X) 59巻4号 Page211(2022.10)

3) Molecular Mechanism of Inflammation and Tumor in Histiocytic Disorders ランゲルハンス細胞組織球症における病態解明と治療の展望. 森本 哲, 塩田 曜子, 坂本 謙一, 工藤 耕, 今村

俊彦, 工藤 寿子

臨床血液(0485-1439)63 巻 5 号 Page373-382(2022. 05)

4) REDUCED INCIDENCE OF HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN JAPAN DURING THE COVID-19 PANDEMIC.

Kenichi Sakamoto, Rintaro Ono, Takehiko Doi, Yuhki Koga, and Yoko Shioda, on behalf of the Japan HLH/LCH consortium. 38th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Sep 18-20, 2022.

5) INTENSIFICATION OF TREATMENT WITH VINCA ALKALOID DOES NOT IMPROVE OUTCOMES IN PEDIATRIC PATIENTS WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. RESULTS FROM THE JPLSG LCH-12 STUDY. Akira Morimoto, Yoko Shioda, Kazuko Kudo,

Hirokazu Kanegane, Toshihiko Imamura, Katsuyoshi Koh, Yoshiyuki Kosaka, Yuki Yuza, Atsuko Nakazawa, Akiko Saito, Tomoyuki Watanabe, Yozo Nakazawa. HLH/LCH committee members of the Japan Children's Cancer Group. 38th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Sep 18-20, 2022.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当しない

### 2. 実用新案登録

該当しない

### 3. その他

なし