

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 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

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生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アップ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、体制整備に努めた。研究の準備段階、および研究遂行中に明らかとなった点を課題として列挙し検討した。

- 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、フォローアップ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。
- 7) 長期の研究期間中における検査項目の変更と新薬の導入：本研究は 15 年間の調査期間中に、検査項目や治療法が時代と

ともに変化する可能性があり、柔軟な対応が求められる。

このようなさまざまな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 観察研究の案内の方法について：

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6年3月末までに50施設が倫理審査承認を得て、29例が研究に参加登録され、本研究をベースとした長期フォローアップが開始されている。

長期フォローアップ観察研究への参加案内にあたり、研究の意義や重要性についての担当医の理解に加え、上記4)の患者本人や家族への教育が重要な要素となる。特にLCHは初期の病状が軽いことが多く病識が乏しいために、高い再発率や晩期合併症の発症リスクについて理解していないと受診が途絶えてしまうことが想定される。そのため、LCHに特有の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がLCHの治療が完了後、5-10年経過してから発症しうること、年1回の定期検診と頭部MRI評価が重要であること、などを患者に伝えておく必要がある。

また、本研究で行う認知機能検査は、中枢神経変性症との関連について検討するだけでなく、一般に小児がんサバイバーの日常生活の困りごとを解決する方法を

患者家族および地域と連携して考えていく客観的指標としてとても有用である。

そこで、班会議等で繰り返し本研究の意義や重要性、推奨される通院頻度や検査の時期などを示したほか、心理士向けの研修会において、LCH症例を例題として取り上げていただき、医療者間で意見交換する機会を得た。これは、将来の小児がん治療後の患者さんの心理社会的サポートの基盤となり、小児がん診療に関わる心理士のスキルアップとネットワーク作りにも発展することが期待される。

③ LCH-12-LTFU 観察研究の遂行中の変化と工夫：

小児がんの長期フォローアップ中に、検査項目や治療法が時代とともに変化する可能性があり、柔軟な対応が求められる。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(2022)2月にWISC-Vが新たに発行された。臨床現場に順次導入されることとなるため、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。また、研究開始時にはなかった新規薬剤(分子標的薬)が、近年、小児がん治療の現場で次々に登場している。今後はLCHに対しても広く使用されるようになることが予測される。すると注目すべき晩期合併症の発症頻度や発症時期も大きく変化しうることから、柔軟な対応が求められる。特に、新薬を長期に使用する際の成長期の小児に対する影響は未知であり、注意深く見守る必要がある。

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ものがある。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、研究を遂行しつつ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

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu S, Sakamoto K, Kudo K, Morimoto A, Shioda Y.

Detection of BRAF V600E mutation in radiological Langerhans cell histiocytosis-associated neurodegenerative disease using droplet digital PCR analysis. *Int J Hematol.* 2023 Jul;118(1):119-124. doi: 10.1007/s12185-023-03588-w. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37010809

- 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. *Int J Hematol.* 2023 Mar;117(3):311-313. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03554-6>

- 3) Akira Morimoto, Yoko Shioda, Kazuko Kudo, Hirokazu Kanegane, Toshihiko Imamura, Katsuyoshi Koh, Yoshiyuki Kosaka, Yuki Yuza, Atsuko Nakazawa, Akiko M Saito, Tomoyuki Watanabe, Yozo Nakazawa. Intensification of treatment with vinca alkaloid does not improve outcomes in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: results from the JPLSG LCH-12

study. 2023;118:107-118. doi:
10.1007/s12185-023-03568-0.

PMID: 36871086 DOI:

10.1007/s12185-023-03568-0

4) Kenichi Sakamoto, Akira Morimoto, Yoko Shioda, Toshihiko Imamura, Shinsaku Imashuku on behalf of the Japan LCH Study Group (JLSG). Relapses of multisystem/multifocal bone Langerhans cell histiocytosis in paediatric patients: Data analysis from the JLSG-96/02 study. *Br J Haematol.*

2023;200:769-775. DOI:

10.1111/bjh.18583

5) Ono R, Sakamoto K, Doi T, Yanagisawa R, Morimoto A, Kanegane H, Nakazawa Y, Shioda Y. Dexamethasone palmitate as an etoposide-free treatment for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic cell

transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 58(11):1286-1288. 2023. PMID:37644136

6) 森本 哲, 坂本 謙一, 工藤 耕, 塩田 曜子. 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 *臨床神経学* /64 巻 2024 年 64 巻 2 号 p. 85-92. DOI

<https://doi.org/10.5692/clinic>

alneurol.cn-001899

7) 坂本 謙一, 塩田 曜子, 森本 哲. 特集 小児・AYA 世代がん診療の現在と未来 II. 造血器腫瘍の現在と未来 組織球症 *小児科診療* 86 (8), 945-949, 2023-08-01 診断と治療社

8) 塩田曜子. 第IV章 子どもとコミュニティのかかわり 1 ケースシミュレーション ⑦悪性疾患. 医療×保健×福祉×保育×教育をつなぐ コミュニティ小児科学 診察室を出て地域と育む子どもの未来. 診断と治療社 2023 年 4 月 5 日 p.129-134

9) 塩田曜子. エキスパートに聞く LCH の臨床・ステージング. 宮寄 治(編) 小児画像診断の勘どころ NEO. 第1版, メジカルビュー社 2023 年 9 月 p.265-268.

10) 塩田曜子. 第XII章 小児の造血器悪性腫瘍 7. 小児の血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) と Langerhans 細胞組織球症 (LCH) . 一般社団法人日本血液学会 血液専門医テキスト (改訂第4版) 南江堂 2023 年 10 月 20 日 p.485-491

11) 塩田曜子, 坂本謙一. IX リンパ系の腫瘍 組織球性疾患 腫瘍性組織球症 ランゲルハンス細胞組織球症. 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ No.29 血液症候群 (第3版) (IV) その他の血液疾患を含めて 2024 年 2 月 29 日 p.474-479

1 2) 安江志保、塩田曜子、吉田和恵【こどもの皮膚診療を極めるために】小児がんとその類縁疾患. 小児科診療 2024 ; 4月 87 卷春増刊号 p. 220-225.

2. 学会発表

1) Clinical Utility of Dexamethasone Palmitate In Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Rintaro Ono, Kenichi Sakamoto, Takehiko Doi, Ryu Yanagisawa, Akira Morimoto, Hirokazu Kanegane, Yozo Nakazawa, Yoko Shioda. 39th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Oct 22-24, 2023. Athens.

2) Targetable Juvenile Xanthogranuloma Detected By Immunohistochemistry-Based Screening System. Kenichi Sakamoto, Kudo Ko, Atsuko Nakazawa, Takako Yoshioka, Akira Morimoto, Yoko Shioda. 39th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Oct 22-24, 2023. Athens.

3) Long-Term Administration of BRAF Inhibitor For Refractory Infant Langerhans Cell Histiocytosis. Shiho Yasue, Kenichi Sakamoto, Yoshihiro Gocho, Yoko Shioda,

Kimikazu Matsumoto. 39th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Oct 22-24, 2023. Athens.

4) Usefulness of immunohistochemistry for identification of targetable tyrosine kinase gene mutation in children with juvenile xanthogranuloma. Nakazawa, Yoshioka T, Sakamoto K, Kudo K, Morimoto A, Shioda Y. HLH/LCH committee, Japan Children's Cancer Group. 日本病理学会 秋期特別総会 2023 年 11 月 9-10 日, 久留米. 日本病理学会会誌 112 卷 2 号 Page140 (2023. 10)

5) 塩田曜子 Langerhans 細胞組織球症の特徴と課題「CNS リスク部位」とは. 小児科教育講演 51 回日本小児神経外科学会. 023 年 6 月 10 日、宇都宮

6) 塩田曜子. 皮膚科外来でみつかると小児がん. 日本小児皮膚科学会 Web セミナー 2023 年 9 月 9 日 ハイブリッド 東京.

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
該当しない