

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 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の解明を目的とする調査項目を含め、より多くの症例を長期にロスなく前方視的にフォローしデータ収集を続けるための工夫すべき点を挙げ検討する。

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にする。

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、腫瘍における BRAFV600E 変異陽性例に多いとされる。1～2 年毎の頭部 MRI 検査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異常が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)

文書による説明同意後に、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研究参加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長期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、診察や検査の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に役立てていく。

② 長期フォローアップの案内の方法について：

令和3年度にLCH-12-LTFU 観察研究の研究体制を構築し、過去に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、令和4年6月にキックオフミーティングを行った。これまでに50施設が倫理審査承認を得ており、本研究をベースとしたLCH-12参加例の長期フォローアップが開始されている。

この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。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、特に症状がなくても頭部MRI評価を行っておくことが重要であること、長期経過後にも再発があること、成人になり別の組織球症として症状をきたす例があること、などを患者に伝えておく必要がある。しかし、稀少疾患であることから、LCHの診療経験のすくない医療者が詳細な説明を行うことは困難がともなう。このような問題に対し、LCHの長期フォローの重要性や晩期合併

症について概説した患者向けパンフレット
の原案を令和6年度に完成させた。これを読むだけで治療後の重要なポイントがわかるよう内容を充実させ、関連する情報サイトへアクセスしやすいよう工夫した。医療者は限られた外来の時間の中で、これを見せながら患者に疾患および長期フォローの重要性について解説することができる。

③ 認知機能検査について：

本研究で行う認知機能検査は、LCHに続発する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は、LCH症例をはじめとする小児がんの事例検討を例題として取り上げ、医療者間で意見交換する機会を得た。これらの取り組みは、将来の小児がん治療後の患者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。

④ LCH-12-LTFU 観察研究の遂行中の状況変化と工夫：

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ているため、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。令和5年度にBRAFV600E変異陽性の再発難治組織球症に対してBRAf/MEK阻害剤併用療法が保険収載されたが、令和6年秋に小児用製剤も使用可能となった。今後はLCHに対して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。初期治療から10年経過後にも疾患特有の晩期合併症が新たに生じうる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、推奨した受診頻度や検査、調査項目が患者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整備が望まれる。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、研究すすめながら課題を抽出して対応を検討した。今後も長期フォロー調査を遂行しつつ、問題点について検討し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) 塩田曜子, 坂本謙一, 小野林太郎, 藤野寿典, 川原勇太, 工藤 耕, 末延聡一, 土居岳彦, 佐藤亜紀, 工藤寿子, 森 本哲. ランゲルハンス細胞組織球症における晩期合併症の特徴. 臨床血液 2024 年 65 巻 9 号 p. 1216-1226. doi: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.65.1216>
- 2) 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/clinicalneuro.001899>
- 3) Ono R, Sakamoto K, Kudo K, Sato A, Kudo K, Fujino H, Kawahara Y, Hashimoto H, Doi T, Yanagisawa R, Kawamata T, Miyazaki O, Nakazawa A, Ota Y, Kanegane H, Nakazawa Y, Horibe K, Saito AM, Manabe A, Usuki K, Kiyoi H, Morimoto A, Tojo A, Shioda Y. Phase II

study in children and adults under 40 years with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: protocol for an LCH-19-MSMFB clinical trial in Japan. *BMJ Open*. 2024 Jun 23;14(6):e084159. doi: 10.1136/bmjopen-2024-084159.

- 4) Kenichi Sakamoto, Osamu Miyazaki, Yoko Shioda. Honeycomb lung appearance accompanied by pediatric Langerhans cell histiocytosis: changes in imaging findings following chemotherapy. *Int J Hematol*. 2024 Jun;119(6):617-618. doi: 10.1007/s12185-024-03776-2.
- 5) 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 巻春増刊号 p.220-225.

2. 学会発表

- 1) 塩田曜子, 立木伸明, 早川格, 堤 義之, 坂本謙一, 工藤耕, 森本哲. 「組織球症に続発する中枢神経変性症」の臨床的特徴と分子標的薬による治療法. 日本小脳学会 第 15 回学術大会・総会 2025/3/15 東京. 口頭.
- 2) 立木伸明, 塩田 曜子, 早川格, 坂本謙一, 牛腸義宏, 工藤耕, 森本哲. 小脳失調に加えて錐体路徴候が 1 年以内に進行し、分子標的薬に加えて化学療法も併用した LCH-ND の一例. 日本小脳学会 第 15 回学術大会・総会 2025.3.15 東京. ポスター.
- 3) Nobuaki Tsuiki, Itaru Hayakawa, Kenichi Sakamoto, Shiho Yasue, Yoshihiro Gocho, Yoko Shioda, Kimikazu Matsumoto. Combination of Vemurafenib with

Cladribine and Cytarabine for Langerhans cell histiocytosis -associated Neurodegeneration: a case report from a neurological point of view. Poster. 40th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2024 Nov 9. GOA, India. Poster.

- 4) Yoko Shioda, Ryo Tanaka, Risa Fukuda, Kazue Yoshida, Chizuko Haga, Takako Yoshioka, Kimikazu Matsumoto. Effect of topical JAK inhibitor therapy on atypical parietal skin involvement with CD1a-negative histiocytic infiltrates in a patient with Langerhans cell histiocytosis. Poster. 40th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2024 Nov 9. GOA, India. Poster.
- 5) Kenichi Sakamoto, Ryu Yanagisawa, Yozo Nakazawa, Rintaro Ono, Takehiko Doi, Hirokazu Kanegane, Akira Morimoto, Yoko Shioda. Plasma EBV-DNA loads during treatment predicting relapse or refractory of Epstein-Barr Virus-associated Lymphohistiocytosis. Poster. 40th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2024 Nov 9. GOA, India. Poster.
- 6) Shiho Yasue, Hirotoshi Sakaguchi, Kentaro Fujimori, Yoshihiro Gocho, Akihiro Iguchi, Takao Deguchi, Toru Uchiyama, Toshinao Kawai, Yoko Shioda, Daisuke Tomizawa, Kimikazu Matsumoto. Cord Blood Transplantation for Infants with Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 2. Poster. 40th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2024 Nov 9. GOA, India. Poster/Online.
- 7) Akira Kaino, Kenichi Sakamoto, Kunihiko Moriya, Shinya Osone, Toshihiko

- Imamura, Kazuko Kudo, Yoko Shioda, Shinsaku Imashuku, Akira Morimoto. Sensorineural hearing loss caused by Langerhans cell histiocytosis: the possible risk factor of the CNS related permanent consequence in LCH. Poster. 40th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2024 Nov 9. GOA, India. Poster.
- 8) Rintaro Ono, Yukayo Terashita, Kenichi Sakamoto, Kazuko Kudo, Ko Kudo, Yoko Shioda, Shinya Osone, Toshihiko Imamura, Shinsaku Imashuku, Akira Morimoto, on behalf of the HLH/LCH committee members of the Japan Children's Cancer Group and the Japan LCH Study Group. Post-HOC Analysis of patients with induction failure in the JLSG-96, JLSG-02, and JPLSG LCH-12 clinical trials conducted in JAPAN. Poster. 40th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2024 Nov 9. GOA, India. Poster.
- 9) 塩田曜子. LCHにおける最近の話題～分子標的薬への期待と課題～. 第96回東海小児血液懇話会（WEB）2025.02.04 名古屋 口頭.
- 10) 塩田曜子. LCH-19-MSMFB 介入試験と LCH-19-Histio 観察研究: 構築の道と課題. 第66回日本小児血液・がん学会学術集会 会長シンポジウム 2024.12.15 京都 口頭.
- 11) Yoko Shioda. BRAF/MEK inhibitors for Langerhans cell histiocytosis. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology 第66回日本小児血液・がん学会学術集会シンポジウム1 2024.12.13 京都 口頭.
- 12) 寺下友佳代, 小野林太郎, 坂本謙一, 工藤寿子, 工藤 耕, 塩田曜子, 大曾根眞也, 今村俊彦, 今宿晋作, 森本 哲. JCCG HLH/LCH 委員会, 日本 LCH 研究グループ(JLSG). JLSG-96, JLSG-02, LCH-12 臨床研究における寛解導入不応例に対する事後解析 第66回日本小児血液・がん学会学術集会 2024.12.14 京都 口頭.
- 13) 内藤優樹, 大曾根眞也, 長千春, 西澤和樹, 平山圭, 吉田秀樹, 今村俊彦, 水野将治, 塩田曜子, 家原知子. ベムラフェニブが有効であった化学療法抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症の一例 第66回日本小児血液・がん学会学術集会 2024.12.14 京都 口頭.
- 14) 塩田曜子. LCHに対する BRAF/MEK 阻害薬 北海道小児がんコンソーシアム 第5回 北海道小児血液・がん研究会特別講演(現地+WEBハイブリッド) 2024.10.26 北海道 口頭.
- 15) 塩田曜子. ランゲルハンス細胞組織球症における晩期合併症の特徴 第86回日本血液学会学術集会 教育講演 2024.10.11 京都 口頭.
- 16) 塩田曜子. ランゲルハンス細胞組織球症 Langerhans Cell Histiocytosis ～診断・治療と長期予後～. 日本小児科学会東京都地方会 2024.9.14 東京 口頭.
- 17) 塩田曜子. ランゲルハンス細胞組織球症 ～ 皮疹で診断された症例の治療と長期予後～. 第48回日本小児皮膚科学会学術大会 教育講演 6 2024.7.7 東京 口頭.
- 18) 塩田曜子. 小児腫瘍科医が望む読影

～見えないものが見えてくる～. 第 60
回 日本小児放射線学会 2024.6.21 東京
口頭.

19) 塩田曜子 Langerhans 細胞組織球症
「LCH の最新知見と新治療への展開」
第 121 回 埼玉県小児血液同好会
2024.4.23 埼玉大宮 口頭.

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