

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、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が問題である。これらの晩期合併症の正確な発生率を知るには、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し、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。

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。

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終了から 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長期の観察研究を継続可能な体制整備、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り、実名登録や成年に達した後の再同意取得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：個別のフォローアップ計画の提案のほか、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。

これらの課題への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 観察研究の遂行

2021 年度中に研究体制を構築し、LCH-12 参加施設による多施設共同研究として、倫理審査申請の準備を完了した。2022 年度に症例登録を開始予定であり、実際に観察研究を遂行しつつ、さらなる課題を抽出し解決していく予定である。

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、学校や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、実際に長期フォロー調査を開始し、さらに課題の解決を目指す。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 坂本謙一、塩田曜子、森本哲、今宿晋作. Langerhans 細胞組織球症関連中枢神経変性症. 日本小児科学会雑誌. 2021; 125; 1524-1535.
- (2) 末延聡一, 坂本謙一, 塩田曜子,

藤野寿典, 森本 哲. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH). JCCG 長期フォローアップ委員会(編), 小児がん治療後の長期フォローアップガイド, 東京, クリニコ出版, 2021: pp169-174.

- (3) Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S; Japan LCH Study Group (JLSG). 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.

2. 学会発表

- (1) 教育演題1「ランゲルハンス細胞組織球症：中枢神経に関連した問題と長期フォローアップの重要性」
塩田曜子, 2022年3月12日,
小児血液・がんセミナーin北海道
Web開催
- (2) ベムラフェニブが有効であった治療抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症の乳児例. 清水 聡一郎、牛腸義宏、坂本 謙一、塩田 曜子、出口隆生、義岡 孝子、宮寄 治、工藤 耕、富澤 大輔、松本 公一
第63回日本小児血液・がん学会学術集会 2021年11月25日～2021年11月27日, 国内, 口頭.
- (3) 中枢神経変性症を有するLCH患者の末梢血単核細胞における BRAFV600E 変異の検出.
清水 聡一郎、坂本 謙一、塩田 曜

子、工藤 耕、義岡 孝子、宮寄
治、富澤 大輔、松本 公一
第 63 回日本小児血液・がん学会学
術集会 2021 年 11 月 25 日～2021
年 11 月 27 日、国内、口頭。

(4) Elucidated pathogenesis and
therapeutic prospects in LCH.
Akira Morimoto, Yoko Shioda,
Kenichi Sakamoto, Ko Kudo,
Toshihiko Imamura, Kazuko Kudo.
第 83 回日本血液学会, 2021 年 9 月
23 日. 国内, 口頭

(5) ミニレクチャー「中枢神経変性
症：典型画像を見て覚える」
塩田曜子、堤義之、宮寄治。
2022 年 LCH 研究会学術集会、2022
年 3 月 13 日、国内、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