

小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する多施設共同臨床試験の遂行



国立成育医療研究センター小児がんセンター 医員 坂本 謙一

1. 背景

LCHは、LCH細胞が異常増殖し全身の臓器に多彩な症状をきたす疾患である。LCHの病因については、長らく反応性か腫瘍性の病態が議論がなされてきたが、2010年に約半数の症例において、LCH細胞に*BRAF*遺伝子の発がん性変異があることが報告された。その後次々にMAPK経路の遺伝子に変異がみつき、LCHは腫瘍性疾患であるとの概念が確立した。その一方で、LCHの病変部には様々な炎症細胞が浸潤しており、様々なサイトカインやケモカインが放出されていることが知られている。このようにLCHの病態形成には、「MAPK経路の遺伝子異常（腫瘍）」と「炎症細胞浸潤とサイトカイン・ケモカイン放出（炎症）」という2つの要素が重要であり、LCHは炎症性骨髄性腫瘍”Inflammatory myeloid neoplasm”と定義されている。

多剤併用化学療法の導入により、LCHの生命予後は著明に改善したものの、診断時年齢が2歳未満の例と、肝・脾および造血器（リスク臓器）に浸潤のある症例の生命予後は不良である。ほとんどのLCHの生命予後は良好な一方で、再発率は高く、さらにはLCH特有の晩期合併症すなわちCNS関連の不可逆性病変（尿崩症、成長ホルモン分泌不全などの下垂体前葉機能低下症、神経変性症）や、非CNS関連の不可逆性病変（整形外科的問題、難聴、視力低下など）が多臓器型の70%以上に、単一病変型の24%に発生することが問題となっている。さらに、一部のLCH症例、特にCDIを合併した例では、LCH発症から5-10年経過した後に、小脳や基底核などに中枢神経変性症（Neurodegenerative disorders of the CNS：CNS-ND）を生ずることが近年明らかとなってきている。LCH発症から数年経過したのちに、頭部MRIで基底核や小脳歯状核に左右対称性の信号異常が出現し、神経症状や学習障害が数年かけて出現進行し、重篤な例では自由な活動が次第に困難となる。このように、CNS関連不可逆性病変は将来にわたってLCH患者のQOLを低下させる重大な問題を残し、ときに生命に関わる事態へと進行するため、LCHに対する治療戦略を考える上では、その治癒率の向上と再発率の低下だけでなく、不可逆性病変の発症率低下とその予防策の検討も不可欠である。

2. 目的

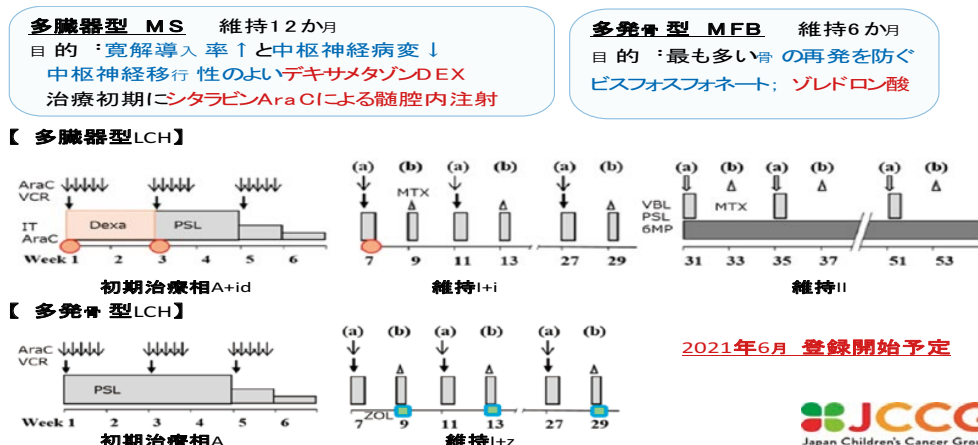
前述の背景からも、さらなる再発率の低下と不可逆性病変の予防を目的とした新規臨床研究および長期にLCH患者をフォローアップする観察研究が必要と考えられる。このため、小児及び若年成人におけるLCHの本邦における詳細な発症状況と晩期合併症を含めた長期予後の解明を目的とした多施設共同観察研究「LCH-19-FU」と、多臓器型LCH（MS-LCH）と多発骨型LCH（MFB-LCH）に対する多施設共同第II相臨床試験「LCH-19-MS/MFB」を遂行する事を目標とする研究を立案した。

3. 成果

I) 多施設共同第II相臨床試験「LCH-19-MS/MFB」

日本小児がん研究グループに属するHLH/LCH委員会を中心として、「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対するリスク別多施設共同第II相臨床試験（JPLSG-LCH-19-MSMFB）」を、2021年6月に開始する予定である。この研究は、多臓器型LCHに対する寛解導入率の上昇と中枢神経関連不可逆性病変の発症抑制を目的として、先行研究であるシトラビン、ビンクリスチン、プレドニゾロンをベースとした多剤併用化学療法に、治療初期に中枢神経移行性の良好なデキサメサゾン導入と、シトラビンの髄腔内注射を世界で初めて導入している。また、多発骨型LCHにおいては、最も多く認められる骨への再発を防ぐことを目的としてビスフォスフォネート製剤を導入している。

<LCH-19-MS/MFBシエーマ>



II) 多施設共同観察研究「LCH-19-FU試験」→「LCH-19-Histio」

日本におけるLCHを対象とした先行研究である日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ (JLSG) が行ったJLSG-96/-02研究の長期フォローアップ結果からは以下に示すように多発骨型LCHの約30%、多臓器型LCHの約40%になんらかの不可逆性病変が合併している事が明らかとなっている (Br J Haematol. 2021 Feb;192(3):615-620)。LCH患者さんにおける不可逆性病変の発症頻度を正確に把握するため、日本小児がん研究グループに属するHLH/LCH委員会を中心として、「日本における組織球症Histiocytosisを対象とした前方視的観察研究 (LCH-19-Histio)」を、2021年夏頃に開始する予定である。

<JLSG-96/-02における不可逆性病変発症頻度>

多発骨型LCH	Total	JLSG-96 (n = 29)	JLSG-02 (n = 82)
不可逆性病変を有する患者の割合	31 / 111 (27.9%)	9 / 29 (31.0%)	22 / 82 (26.8%)
中枢神経関連不可逆性病変*	10 / 111 (9.0%)	4 / 29 (13.8%)	6 / 82 (7.3%)
非中枢神経関連不可逆性病変**	21 / 111 (18.9%)	5 / 29 (17.2%)	16 / 82 (19.5%)

多臓器型LCH	Total	JLSG-96 (n = 59)	JLSG-02 (n = 147)
不可逆性病変を有する患者の割合	78 / 206 (37.9%)	21 / 59 (35.6%)	58 / 147 (39.5%)
中枢神経関連不可逆性病変*	58 / 206 (28.1%)	16 / 59 (27.1%)	42 / 147 (28.6%)
非中枢神経関連不可逆性病変**	20 / 206 (9.7%)	5 / 29 (8.5%)	16 / 147 (10.9%)

*中枢神経関連PCs：原崩症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症、知能障害・学習障害、てんかん
**非中枢神経関連PCs：整形外科的PC、難聴、視力障害、歯牙喪失、肺障害、肝線維化、二次がんなど

非中枢神経関連合併症: 多発骨型 >> 多臓器型
中枢神経合併症: 多発骨型 << 多臓器型

III) その他の成果

I) JPLSG-LCH-19-MS/MFBおよびII) LCH-19-Histioを行うにあたり、下記の2点についてデータをまとめ報告した。1つ目は、先行研究である日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ (Japan LCH study group, JLSG) が行った多施設共同研究であるJLSG-96/-02研究に登録されたLCH患者における不可逆性病変の頻度を明らかにした (Br J Haematol. 2021 Feb;192(3):615-620)。多発骨型LCHの約30%、多臓器型LCHの約40%に何らかの不可逆性病変が合併している事が明らかとなった。2つ目は、再発あるいは難治性LCHに用いられるクラドリビンの本邦における使用実態について明らかにした (Int J Hematol. 2019 Dec;110(6):756-762)。クラドリビンは再発難治性LCHに対して有用な治療法であることが明らかとなった。

4. 謝辞

本研究の機会を頂いた難病医学研究財団の方々には心より御礼を申し上げます。