

# 小児LCHの長期フォローアップガイドライン (Vr.2012)

## 1. はじめに

LCHはさまざまな部位に発症することから、症例ごとに適切な方法と頻度での評価を必要とする。小児期発症のLCH症例においては、初期に適切な治療が行われても、多くの症例で何らかの晩期合併症が認められる (Haupt R 2004, Lau LM 2008)。多臓器病変例での頻度が高いが、単一病変型においても機能障害を残すことがある。代表的な晩期合併症としては、尿崩症 (Shioda Y 2011) を代表とする視床下部-下垂体障害 (Donadieu J 2004)、難聴 (Nanduri V 2010)、小脳・基底核の変性病変に伴う運動障害や認知障害 (Vrijmoet-Wiersma CM 2009, Imashuku S 2008, Grois N 2010)、整形外科的障害 (Garg S 2004) や各浸潤臓器の障害、二次がんなど、さまざまな病態が挙げられる。これらの合併症は、LCH診断後から数年経過後に明らかとなることが多く、10年以上経過して現れる場合もある。また、再燃は診断後3年以内に多いが、再燃例には合併症の頻度が高い (Minkov M 2008, Morimoto A 2008)。このように、LCHはほかの小児がんとは異なる性質を持っており、すべてのLCH症例は、長期的なフォローアップを要する。

## 2. 病変ごとのフォローアップ計画 (表)

LCHの経過は様々であり、標準的なフォローアップ計画を基として、各症例によって適切な評価を適宜加えて行う必要がある。

初期に炎症所見が明らかであった例は、CRPや血沈値などの血液検査の推移がLCH再燃の指標になることがある。

骨病変は、部位を変えて再燃することがあり注意を要するが、骨痛や局所の腫脹などの症状が参考となる。中耳炎・外耳道炎 (側頭骨病変) をともなう症例は、耳鼻科医による定期的な診察、聴力検査を受けることが望ましい (Nanduri V 2010)。上顎・下顎骨、口腔内病変症例は、歯科での定期的な検診を行う。椎体や大腿骨の骨病変など骨の変形をともなう症例は、成長とともに整形外科的問題が明らかとなることがあり (Haupt R 2004)、年1回程度の整形外科受診が望まれる。

CNSリスク部位 (頭蓋冠以外の眼窩・側頭骨・頭蓋底・上顎などを含む部位) に病変のある例においては、尿崩症やその他の中枢神経病変を合併する頻度が高いことが知られている (Grais N 2006)。LCHの診断時にすでに尿崩症を発症している例もあるが、LCHの治療終了から数年後に尿崩症を生じることもある。尿崩症発症後、さらに数年経過し成長ホルモンをはじめとする下垂体前葉ホルモン異常を合併することがあり (Donadieu J 2004)、長期の内分泌的フォローが必要である。具体的には、定期的な診療の中で、多飲多尿の有無の確認、成長曲線・二次性徴についての評価、血液検査でのホルモン基礎値の評価などを続ける。成長率の低下や二次性徴の遅延 (女児; 12歳を過ぎても乳房腫大なし、14歳を過ぎても初潮なし、男児; 14歳を過ぎても二次性徴の発現なし)、肥満などを認めた場合には、早期に内分泌専門医による評価が必要となる。

中枢神経変性病変として知られる小脳や基底核の異常は、神経症状出現の数年前からMRI画像の変化を認めるため (Prosch H 2007)、定期的な頭部MRIフォローが必要である。また、画像変化の有無にかかわらず認知障害が問題となる例もあり (Nanduri VR 2003)、精神神経学的評価も重要である。多臓器型あるいはCNSリスク部位に浸潤のあるLCH症例においては、頭部MRI評価 (年1回) および精神神経学的評価 (就学などにあわせて1-3年ごと) を10年以上の長期にわたって行う必要がある。中枢神経変性病変を認めた場合には、6か月毎に神経学的評価と頭部MRI評価を続ける。

このほかに、過去に行われた治療内容により、免疫機能回復の評価、心機能評価などが必要となる場合がある。

## 文献

1. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, Rey G, McClain KL, Janka-Schaub G, Egeler RM. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 438-444.
2. Lau LM, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 607-612.
3. Shioda Y, Adachi S, Imashuku S, Kudo K, Imamura T, Morimoto A. 9. Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan. *Int J Hematol*. 2011; 94: 545-551.
4. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, Frappaz D, David M, Brauner R, Genereau T, Debray D, Cabrol S, Barthez MA, Hoang-Xuan K, Polak M; French LCH Study Group. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr*. 2004; 144: 344-350.
5. Nanduri V, Tatevossian R, Sirimanna T. High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 449-453.
6. Vrijmoet-Wiersma CM, Kooloos VM, Koopman HM, Kolk AM, van der Laan I, Grootenhuis MA, Egeler RM. Health-related quality of life, cognitive functioning and behaviour problems in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 116-122.
7. Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R, Hosoi G, Fujino H, Seto S, Wakita H, Oka A, Okazaki N, Fujita N, Minato T, Koike K, Tsunematsu Y, Morimoto A; Japan LCH Study Group (JLSG). Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. *Haematologica*. 2008; 93: 615-618.
8. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, Nanduri V, Prosch H, Prayer D; Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2010; 156: 873-881.
9. Garg S, Mehta S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 1740-1750.
10. Minkov M, Steiner M, Pötschger U, Aricò M, Braier J, Donadieu J, Grois N, Henter JI, Janka G, McClain K, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S, Gadner H; International LCH Study Group. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr*. 2008; 153: 700-705.
11. Morimoto A, Kobayashi R, Maeda M, Asami K, Bessho F, Imashuku S; Japan LCH Study Group. Impact of reactivation on the sequelae of multi-system Langerhans cell histiocytosis patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 931-932.
12. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, Henter JI, Janka-Schaub G,

Ladisch S, Ritter J, Steiner M, Unger E, Gadner H; DALHX- and LCH I and II Study Committee. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 228-233.

13. Prosch H, Grois N, Wnorowski M, Steiner M, Prayer D. Long-term MR imaging course of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 1022-1028.
14. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, Parry L, Pritchard J, Vargha-Khadem F. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2961-2967.

厚生労働科学 難治性疾患克服研究事業

平成22-23年「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の標準治療の確立と新規治療法の開発」班

森本 哲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所
石井榮一	愛媛大学医学部小児医学
今村俊彦	京都府立医科大学小児発達医学
塩田曜子	国立成育医療センター病院固形腫瘍科
工藤寿子	静岡こども病院血液腫瘍科
福田冬季子	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科
吉川一郎	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科
五味 玲	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児脳神経外科
上出利光	北海道大学遺伝子病制御研究所

表 治療終了後の検査計画

	多臓器型		多発骨型
	リスク臓器浸潤あり	リスク臓器浸潤なし	
<b>治療終了1年まで</b>			
身体所見	1 か月ごと	1-2 か月ごと	2-3 か月ごと
血液・尿検査	1-2 か月ごと	2-3 か月ごと	3-6 か月ごと
身体計測・二次性徴	6 か月ごと	6 か月ごと	6 か月ごと
骨放射線検査	所見の改善傾向まで 3-6 か月毎、以降は病変が疑われるとき		
リスク臓器評価	肝エコー・肺 CT など所見にあわせて 3-6 か月ごと		
頭部 MRI	頭蓋内・視床下部-下垂体病変陽性例：NAD となるまで 3-6 か月ごと 多臓器型の全例および CNS リスク病変陽性例：年 1 回		
精神学的検査	多臓器型の全例および CNS リスク病変陽性例：年 1 回		
内分泌評価	異常が疑われるとき。		
<b>治療終了1年～2年まで</b>			
身体所見	3 か月ごと	3-6 か月ごと	3-6 か月ごと
血液・尿検査	3-6 か月ごと	3-6 か月ごと	6 か月ごと
身体計測・二次性徴	6 か月ごと	6 か月ごと	6 か月ごと
骨放射線検査	病変が疑われるとき		
リスク臓器評価	肝エコー・肺 CT など所見にあわせて 6 か月ごと		
聴力・視力検査	CNS リスク病変陽性例：年 1 回		
頭部 MRI	多臓器型の全例および CNS リスク病変陽性例：年 1 回		
精神学的検査	頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例：年 1 回		
内分泌評価	異常が疑われるとき		
	多臓器型		多発骨型
	リスク臓器浸潤あり	リスク臓器浸潤あり	
<b>治療終了2年以降10年以上</b>			
身体所見	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと
血液・尿検査	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと
身体計測・二次性徴	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと	6-12 か月ごと
骨放射線検査	病変が疑われるとき		
リスク臓器評価	肝エコー・肺 CT など所見にあわせて適宜		
聴力・視力検査	CNS リスク病変陽性例：3年に1回		
頭部 MRI	多臓器型の全例および CNS リスク病変陽性例：2年に1回		
精神学的検査	頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例：1-3年ごと		
内分泌評価	異常が疑われるとき		