

- ② 患者本人への病名や治療内容の告知状況、理解度を把握し必要に応じ介入すること。
- ③ 当院他診療科との連携をはかり包括的は診療を行う事。
- ④ 適切に成人医療機関へ移行出来るよう、準備すること。

を目的として長期フォローアップ外来の有効な運用方法を検討していくこととした。長期フォローアップ外来対象患者は以下のとおりとした。

- ・ 化学療法治療終了後3年が経過した患者
- ・ 造血幹細胞移植後1年が経過した患者
- ・ 手術療法、放射線療法により身体的、心理的に問題を生じることが予測される患者

外来開催日は毎月第4水曜日午後、合同診療科、専門看護師で受診患者カンファレンスを受診翌月第2木曜日にとり行うこととした。当院小児がん診療経験者のリストをもとに受診案内を行うとともに静岡県立こども病院HPで広報を行いフォローが途絶えた小児がん経験者に長期フォローアップ外来受診を促すこととした。

#### D. 考察

小児がんの予後は過去30年間で飛躍的に改善しており、小児がん経験者の7割以上に治癒が期待できる時代になっている。長期生存者が増えるに従い、晩期合併症や心のケア、がん告知などさまざまな問題が生じている。自分自身の病気を理解し、乳幼児期に受けた治療内容を把握し、正確に伝えるためにはフォローアップ手帳などによる情報共有も必要と考えられる。年齢に応じて就学、就職、結婚、保険などの不安が生じるが、小児がん経験者からはどこに相談に行けばいいのかわからないという声も聞かれる。治療終了後も長期にわたってのフォローアップが重要であり、小児血液・腫瘍医だけではなく、循環器科、内分泌科、歯科口腔外科、臨床心理士などと一緒にフォローアップを行うことが大切と思われる。

2011年2月から2012年2月までに長期フォローアップ外来の受診数は29名（うち造血細胞移植を受けた患者数は9例）であり、夏休みなどの休みに集中する傾向にあった。当院は小児専門病院であるため診療年齢の制限もあり、18歳前後で成人医療機関への移行が必要となるが成人期にも継続した経過観察の必要性や成人医療機関への移行の目的など、時間をかけて丁寧に説明する必要があると思われる。長期フォローアップ外来が開設され、外来に定期的に受診している小児がん経験者、リストをもとに連絡可能な方々には次第に周知されてきたが、外来受診が途絶えている症例、連絡困難な症例へのアプローチが今後の課題として検討される。次年度は今回作成されたリストに基づき未受診者の掘り起こしを行い、できるだけ多くの小児がん経験者に長期フォローアップ外来を受診してもらえよう準備していく予定である。また晩期合併症を有する症例にたいする包括的は診療体制の確立も行っていく予定である。

#### E. 結論

当院における小児がん経験者のリストを作成し、652例中8例に二次がん発症を確認した。長期フォローアップ外来を活用し長期生存者の経過、晩期合併症の発生頻度や診療の問題点が徐々に明らかとなっている。

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 工藤寿子：悪性腫瘍の患児と両親への精神的サポート—医師の立場から  
小児外科 特集 心のケア 44巻  
139-142, 2012
2. 学会発表           なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得           該当なし
2. 実用新案登録    該当なし
3. その他            該当なし

分担研究報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの  
実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究

分担課題：新潟県立がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 浅見 恵子 新潟県立がんセンター小児科 部長

**研究要旨** 小児がんの治療成績の進歩はめざましいが、一方種々の晩期合併症の発症が明らかになりつつある。特に生命予後に直接関係する深刻なものが二次がんである。本邦でのその発生率は明らかではない。小児がん治療を中心とした診療をしている新潟県立がんセンター小児科における小児がん経験者の実態調査を行い、この中から二次がん発症者を抽出し、分析し、全国集計に報告し、本邦の小児がんの二次がんに関する発生率、そのリスク因子を解明する一助とする。

**A. 研究目的**

小児がん治療を中心とした診療をしている新潟県立がんセンター小児科における小児がん経験者の実態調査を行い、この中から二次がんの発症者を抽出し、全国と同様の分析をし、その結果を全国集計に報告し、本邦の小児がん経験者の二次がんの発生率、そのリスク因子を解明することを目的とする。

**B. 研究方法**

対象期間（1980年1月1日～2009年12月31日）に新潟県立がんセンター小児科で、小児がんと診断され、2010年3月31日の時点で2カ月以上生存した全例を抽出し、生年月日、性別、名前の1字、診断名、診断年月日、最終観察年月日、転帰、二次がんの有無、二次がんの発症年月日、化学療法・放射線療法・手術、自家移植・同種移植の有無を調査した。

**C. 研究結果**

対象期間中に新潟県立がんセンター小児科で小児がんと診断した総数は612名であった。この612名につき分析をした。  
診断別：急性リンパ性白血病247名、急性骨髄性白血病87名、慢性骨髄性白血病12名、非ホジキンリンパ腫61名、ホジキンリンパ腫7名、骨髄異形症候群14名、神経芽腫71名、横紋筋肉腫25名、ユーイング肉腫13名、肝芽腫14名、腎芽腫18名、胚細胞性腫瘍6名、網膜芽腫5名、LCH4名、脳腫瘍2名、その他26名であった。そのうち二次がん発症者は10名（1.63%）でその原疾患は急性骨髄性白血病3名、急性リンパ性白血病1名、神経芽腫2例、肝芽腫1名、ユーイング肉腫1名、LCH1名、その他1名であった。原疾患と二次がんの関係は、神経芽腫→急性骨髄性白血病、神経芽腫→腎癌、急性骨髄性白血病→乳がん、急性骨髄性白血病→骨髄肉腫、急性リンパ性白血病→舌癌、LCH→ユーイング肉腫、肝芽腫→急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病→骨髄異形症候群、ユーイング肉腫→骨肉腫、上咽頭がん→耳下腺がんの10件であった。そして治療としては、放射線治療歴有271名、骨髄移植歴

有 129名、手術歴有 167例であった。化学療法歴有612名（重複治療あり）

#### D. 考察、E. 結論

新潟県立がんセンター小児科で、1980年1月1日～2009年12月31日の30年間に小児がんと診断した総数は612名で、うち二次がん発症者は10名(1.63%)であった。少数であり、新潟県立がんセンター小児科のみの実態調査では二次がんのリスク因子は分析できない。全国集計の協力病院として実態調査データを提供し、本邦における小児がん経験者の二次がん発生率及びそのリスク因子が解明の一助としたい。

#### G. 研究発表

1. 論文発表       なし
2. 学会発表       なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得       該当なし
2. 実用新案登録   該当なし
3. その他         該当なし

小児がん経験者の長期的な外来受診に関する研究

研究分担者 堀 浩樹 三重大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨** 小児がん経験者の受診中断の背景を明らかにすることを目的に、小児がん経験者の長期的な外来受診状況を検討した。受診中断は、15-20歳代にピークがあり、他の年齢層と比較しても有意に高率であった。また、受診中断率は、ALL に比較し、脳腫瘍経験者で低く、固形腫瘍経験者で高い傾向があった。

**A. 研究目的**

小児がん経験者の長期的な外来受診状況を検討し、受診中断者の背景を明らかにすることを目的に本研究を行った。

**B. 研究方法**

三重大学小児科で治療経験のある小がん患者のうち、2010年12月末日時点で診断後5年以上経過した患者を対象にし、診療録より医療情報を収集した。また、受診状況により対象者を分類し、比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

患者氏名を匿名化した上で資料収集を行った。

**C. 研究結果**

対象者は545名で、そのうち急性リンパ性白血病（ALL）患児が最も多く35.8%、続いて固形腫瘍が32.5%であった。全体の中断患者割合は、30.8%であった。対象者を①継続群、②中断群、③転院群、④終了群に分けて比較したが、診断年齢は、終了群で継続群および中断群に比較し有意に低かった。また、観察期間は、終了群で、継続群および中断群に比較し有意に長かった。図1に最終受診年齢別患者数のヒストグラ

ムを示す。継続群、終了群では、各年齢層の患者数に大きな差はなかったが、中断群では、16-20歳の年齢層の患者数が最大であった。また、転院群においても16-20歳、21-25歳の患者数が多かった。

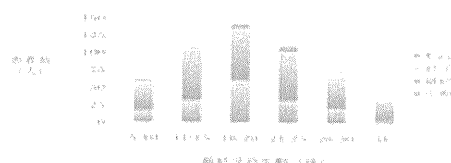


図1. 最終受診年齢別患者数

表1は、各年齢層における受診中断者／（継続者＋終了者＋転院者）割合を示すが、16-20歳の年齢層は、対象者数が少ない30歳以上の年齢層を除くすべての年齢層に比較し、有意に受診中断割合が高いことが示された。

最終受診年齢	中断割合 (中断者/総数)
10	0.27 (17/63)
11-15	0.29 (32/109)
16-20	0.42 (61/144)
21-25	0.28 (32/113)
26-30	0.28 (21/75)
30+	0.12 (5/43)

表1. 年齢層別受診中断割合

Kaplan-Meier法による受診継続率の解析では、対象者全体の120ヶ月、180ヶ月、240ヶ月推定継続率は、87.62%、73.34%、52.21%であった。診断別の比較では、ALLに比べ、脳腫瘍で受診継続率が高

く、固形腫瘍で低い傾向がみられたが統計学的な有意差は認めなかった (図 2)。

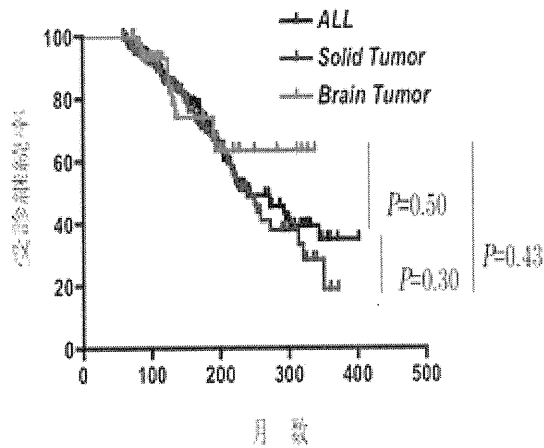


図 2. 疾患別推定受診継続率

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

#### D. 考察

研究実施病院は、長期フォローアップに積極的に取り組んでいる病院であるが、約30%の患者に受診中断が見られた。受診中断は16-20歳にピークがあり、他の年齢層と比較しても有意に高率であった。進学、就職による中断、思春期の行動特性などがその原因として推察された。また、受診中断者の特徴を、性別、診断時年齢に求めることはできなかったが、白血病・リンパ腫経験者に比較し、固形腫瘍経験者で受診中断が多く、脳腫瘍経験者で低い傾向が明らかになった。その背景として、脳腫瘍経験者での後遺症や合併症の存在が推察される。

#### E. 結論

思春期までに病気の説明や晩期合併症に対する教育を推進すべきであると思われた。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) 清水彩香、堀浩樹 他. 小児がん経験者の外来受診に関する検討. 第11回

分担研究報告書

小児がん診断後の二次がんの実態把握に関する研究

研究分担者 堀部 敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

**研究要旨** 名古屋地区3施設(名古屋大学、名古屋第一赤十字病院、名古屋医療センター)の小児科で1980年～2009年に18歳未満で小児がんと診断または治療され、2か月以上生存しているものは、1869例あり、そのデータベースを構築した。そのうち、22例(0.12%)に二次がんが確認された。内訳は、造血器腫瘍9例(急性リンパ性白血病4例、急性骨髄性白血病4例、骨髄異形成症候群1例)、脳腫瘍6例、骨軟部腫瘍5例(横紋筋肉腫2例、骨肉腫1例、Ewing肉腫1例、腹部肉腫1例)、上皮性腫瘍2例(基底細胞癌1例、甲状腺癌1例)であった。今後、全国の症例集積により小児がんの二次がんの実態解明が期待される。

研究協力者

小島勢二(名古屋大学大学院小児科学 教授)

加藤剛二(名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科 部長)

前田尚子(名古屋医療センター小児科 医長)

下記の全てに該当するもの

- ①1980年～2009年に小児がんと診断され2か月以上生存しているもの
- ②診断時の年齢が18歳未満であること
- ③最終観察日がカルテ等で明確に判明している症例

**A. 研究目的**

本邦の小児がん診断後の二次がんの累積発生率と二次がん症例の特徴を解明するために名古屋地区の実態把握を行う。

**B. 研究方法**

- 1) 研究デザイン:レトロスペクティブコホート研究およびケースシリーズ研究
- 2) 研究方法:対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、全症例のコホートデータベースを構築する。その中で二次がん発症例の診断・治療内容の詳細と臨床経過を二次調査する。
- 3) 研究対象:研究参加施設(名古屋地区は、名古屋大学小児科、名古屋第一赤十字病院小児科、名古屋医療センター小児科の3施設)で小児がんと診断または治療された症例で、

**C. 研究結果**

名古屋地区3施設(名古屋大学医学部附属病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋医療センター)の小児科で1980年～2009年に18歳未満で小児がんと診断または治療され、2か月以上生存しているものは、1869例あり、そのデータベースを構築した。そのうち22例に二次がんが確認された。内訳は、造血器腫瘍9例(急性リンパ性白血病4例、急性骨髄性白血病4例、骨髄異形成症候群1例)、脳腫瘍6例、骨軟部腫瘍5例(横紋筋肉腫2例、骨肉腫1例、Ewing肉腫1例、腹部肉腫1例)、上皮性腫瘍2例(基底細胞癌1例、甲状腺癌1例)であった。

**D. 考察**

名古屋地区3施設の小児がん診断後の二次

がんの発生状況を把握するためにデータベースを構築した。1980年～2009年に小児がんと診断された1869例のうち、22例(0.12%)に二次がんを認めた。今後、二次がんと診断された症例の臨床疫学的事項、病理診断・治療内容の詳細、臨床経過について検討を行う予定である。それにより、本邦小児がんの二次がんの実態解明への寄与が期待される。

#### E. 結論

1980年～2009年に名古屋地区3施設で小児がんと診断された1869例のうち、22例(0.12%)に二次がんが確認された。今後、全国の症例集積により小児がんの二次がんの実態解明が期待される。

#### G. 研究発表

1. 論文発表     なし
2. 学会発表     なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得     該当なし
2. 実用新案     該当なし
3. その他       該当なし

分担研究報告書

大阪府立母子保健総合医療センターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 井上 雅美 大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科

**研究要旨** 小児血液・腫瘍症例を対象とする同種造血幹細胞移植において、前処置が晩期合併症に及ぼす影響について、骨髄破壊的前処置（Myeloablative conditioning: MAC）と骨髄非破壊的前処置（Reduced-intensity conditioning: RIC）を比較検討した。移植後何らかの医学的介入を必要とした症例は、MAC 症例 40 例中 21 例（53%）である一方、RIC 症例においては 15 例中 1 例（6.7%）のみであった。同種移植において RIC を選択することで移植後晩期合併症を回避できる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

難治性小児血液・腫瘍症例に対する同種造血幹細胞移植は、治療成績向上という意味で一定の役割を果たしてきたが、移植前処置に用いられる全身放射線照射や大量化学療法は、内分泌障害に代表される晩期合併症を引き起こすことが問題になっている。最近導入された骨髄非破壊的前処置（Reduced-intensity conditioning: RIC）は組織障害度が低いことから晩期合併症回避を可能とする移植前処置として期待されている。今回、骨髄破壊的前処置（Myeloablative conditioning: MAC）症例と RIC 症例の移植後晩期合併症の発生頻度を検討し、RIC による移植後晩期合併症回避について検証することが本研究の目的である。

#### B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター小児がん長期フォローアップ外来を 2010 年 4 月

から 2011 年 7 月までに受診した同種移植症例 55 例について、後方視的に晩期合併症を検討した。

（倫理面での配慮）

RIC を用いる同種移植の成績を検討する研究について、研究者が所属する施設の倫理委員会の承認を得た。

#### C. 研究結果

55 例のうち 44 例が MAC 症例であり、15 例が RIC 症例であった。何らかの医学的介入を要した症例は MAC 群 40 例中 21 例（53%）である一方、RIC 群においては 15 例中 1 例（6.7%）のみであった。甲状腺ホルモン補充療法を要した症例は、MAC 群 40 例中 8 例（20%）である一方、RIC 群においては 1 例もなかった。身長に関しては、 $-2SD$  以下の低身長が MAC 群では 40 例中 15 例（37.5%）である一方、RIC 群では 15 例中 2 例（13.3%）に留まった。移植前に月経周期がみられていた女性を対象とする移植後月経周期回復



率の検討では、MAC 群 15 例中 1 例 (7%) に対して RIC 群 11 例中 9 例 (82%) と有意差を認めた ( $P < 0.01$ )。

2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

#### D. 考察

MAC と比べて RIC は晩期合併症を回避できる可能性が高いと考えられた。移植後の成長を損なわないためにも RIC に積極的に取り組む必要があると考えられる。

#### E. 結論

RIC は晩期合併症を回避できる移植前処置として有望と考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimizu M, Sawada A, Yamada K, Kondo O, Koyama-Sato M, Shimizu S, Komura H, Yasui M, Inoue M and Kawa K. Encouraging results of preserving ovarian function after allo-HSCT with RIC. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 141-142.

##### 2. 学会発表

- 1) 井上雅美, 清水真理子, 安井昌博, 澤田明久, 佐藤真穂, 近藤 統, 菊地広朗, 河 敬世. 晩期合併症なき治療を目指す. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012. 2. 24-25: 大阪, ワークショップ.
- 2) 清水真理子, 井上雅美, 安井昌博, 澤田明久, 佐藤真穂, 近藤 統, 菊地広朗, 河 敬世. 小児における晩期合併症回避の重要性. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012. 2. 24-25: 大阪, ワークショップ.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

## 二次がんとしての悪性骨腫瘍の4例

研究分担者 小林 正夫（広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 教授）  
川口 浩史（広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学）  
金丸 博（広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学）

**研究要旨** 小児がん患者の長期生存例での二次がん発症は晩期合併症の一つとして重要である。特に化学療法、放射線治療などの最初のがん治療に関連する要素が二次がんの発症リスクの要因と考えられている。広島大学病院小児科で経験した二次がんとしての悪性骨腫瘍4症例について検討した。

3症例は40 Gy以上の局所照射例であった。3症例に対する化学療法の反応性は良好で、根治的腫瘍切除が可能であり、長期生存している。一方、肺への遠隔転移例は根治的切除が不可能であり、予後不良の転帰であった。二次がんとしての悪性骨腫瘍症例の集積から適切な治療プロトコールの確立と小児がん患者の長期フォローアップ体制の構築が重要と思われる。

### A. 研究目的

小児がんの治癒率が向上した現在、治療後20年間の二次がんの発症リスクは3-10%と報告されている。治療成績が向上した小児がん患者の晩期合併症の一つとして今後の対処が重要な課題である。当科では過去8年間に全身化学療法・局所放射線照射後に発症した4例の悪性骨腫瘍を経験した。これらの4症例に対する治療と予後について検討を行った。

### B. 研究方法（症例）

症例1（23歳男性）：14歳時に急性リンパ性白血病を発症し、化学療法を施行した。発時に両側大腿骨・脛骨痛が出現したために、同部位に放射線照射を施行した。23、28歳時に同部位の腫脹が出現し、生検にて悪性線維性組織球腫・骨肉腫と診断した。

症例2（14歳男性）：3歳時に左大腿部の横

紋筋肉腫（alveolar type）を発症し、腫瘍摘出術・化学療法・自家末梢血幹細胞移植を施行した。14歳時に同部位の腫脹が出現し、生検にて骨肉腫と診断した。

症例3（13歳女性）：2歳時に右腋窩部の横紋筋肉腫（alveolar type）を発症し、腫瘍摘出術・化学療法および放射線療法を施行した。13歳時に同部位の腫脹が出現し、胸部レントゲンにて異常陰影を認め、生検にて骨肉腫と診断した。

症例4（27歳女性）：5歳時に左上顎部の横紋筋肉腫（embryonal type）を発症し、腫瘍摘出術・化学療法および放射線療法を施行した。27歳時に同部位の腫脹が出現し、歯科にて生検を施行、骨肉腫と診断した。

### C. 研究結果

治療プロトコールを図に示す。術前、術

後ともに Ifosphamide, VP-16, Methotrexate, Cisplatinum, doxorubicin を中心に化学療法ならびに外科的切除を行った。

症例 1 : 術前 : CBDCA (100mg/m<sup>2</sup>), VP-16 (100mg/m<sup>2</sup>), M の 4 コース (再発時同様)。左大腿切断術施行, 断端部の腫瘍細胞は陰性。右膝人工関節置換術を施行した。術後は BDCA (300mg/m<sup>2</sup>), VP-16 (200mg/m<sup>2</sup>), M の 6 コース (再発時 VP-16 半減)。現在, 治療終了後 7 年間経過し, 無病生存中である。

症例 2 : 術前 : I, M, C, M, C の 5 コース, 肺転移出現。左大腿切断術施行, 断端部腫瘍陽性, 肺野転移巣残存。術後は肺転移巣に対して緩和的化学療法 (GEM, CPT-11 計 9 コース) を施行したが肺転移巣は増悪し, 1 年後に死亡した。

症例 3 : 術前は I, M, C の 3 コースを施行し, 右第 3・4 肋骨切除術を行った。壊死率 80% で断端部腫瘍細胞陰性であった。術後は I, M, C, I, M の 5 コース施行し, 無病生存中である。

症例 4 : 術前は I, M, C の 3 コースを行い, 左上顎骨腫瘍摘出術施行。壊死率 90%, 断端腫瘍細胞陰性。術後は M, C (CDDP のみ) の 2 コースを継続し, 無病生存中である。

#### D. 考察

放射線照射による骨肉腫発生の相対危険率は約 2.7 倍であり, 吸収線量に比例して骨肉腫発生のリスクが高くなり, 6 Gy 以上は 40 倍と報告されている。さらに放射線照

射にアルキル化剤を併用すると骨肉腫発生の相対危険率は 4.7 倍と危険性を増大させる (Tucker ら, N Engl J Med, 1987)。遺伝型網膜芽細胞腫, ユーイング肉腫, 軟部肉腫の生存者は二次がんとして骨肉腫を発生するリスクが高い。放射線治療, アルキル化剤は共に線量・薬剤投与量に従ってリスクが高くなる (Hawkins ら, J Natl Cancer Inst, 1996)。二次がんで骨肉腫が発生する相対危険率は 1.8 倍/Gy。(Le ら, Int J Cancer, 1998) Childhood Cancer Survivor Study では, 二次がんとしての骨肉腫発生の相対リスクは, 放射線療法 3.1 倍, 高用量のアントラサイクリンによる治療では 2.3 倍, アルキル化剤による治療では 2.2 倍と推測されている。このように放射線治療とアルキル化剤を中心とした化学療法を施行する小児がんでは絶えず二次がんの発症を念頭においたフォローアップ体制を構築する必要がある。また二次性骨悪性腫瘍では腫瘍摘出とその前後の化学療法が至適に施行されれば長期生存も可能である。今後の症例集積と治療プロトコールの確立が必要と考えられる。

#### E. 結論

二次性悪性骨腫瘍の 4 症例を報告した。3 症例は 40Gy 以上の局所放射線照射例であった。3 症例に対する化学療法の反応性は良好で, 根治的腫瘍切除が可能であり, 予後良好であった。一方, 肺への遠隔転移を生じ, 根治的切除が不可能であった 1 例では予後不良であった。

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

- 1) Mizoguchi Y, Nakamura K, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M: Clinical and genetic characteristics of patients with severe congenital neutropenia in Japan. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting, December 10-13, 2011
- 2) Hiramoto T, Ebihara Y, Mizoguchi Y, Nakamura K, Mochizuki S, Yamamoto S, Matsuzaka E, Hanada S, Ohnishi R, Tani K, Eto K, Nakauchi H, Kobayashi M, Tsuji K: Suppressed Neutrophil Development in Hematopoiesis of Induced Pluripotent Stem Cells Derived From a Severe Congenital Neutropenia Patient with ELA2 Mutation. 53<sup>rd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, CA, December 10-13, 2011.
- 3) Hanada I, Terui K, Toki T, Kudo K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Sugita K, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Ito E: JAK2 mutations and CRLF2 rearrangements in Down Syndrome-Associated Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. 53<sup>rd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, CA, December 10-13, 2011.
- 4) 岡田 賢, 小林正夫, Luyan Liu, Xiao-Fei Kong, Alexandra Y. Kreins, Sophie Cypowyj, Laurent Abel, Capucine Picard, Stéphanie Boisson-Dupuis, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova: 常染色体優性遺伝を呈する慢性皮膚粘膜カンジダ症の責任遺伝子の発見 -STAT1 機能獲得性変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症- 第39回日本臨床免疫学会総会 2011年9月15-17日
- 5) Tsumura M, Okada S, Sakai H, Nishikomori R, Yasunaga S, Ohtsubo M, Heike T, Nakahata T, Takihara Y,

Kobayashi M: Identification of a novel type of AD-STAT1 deficiency with mutations in the SH2 domain 第73回日本血液学会学術集会 2011年10月14-16日

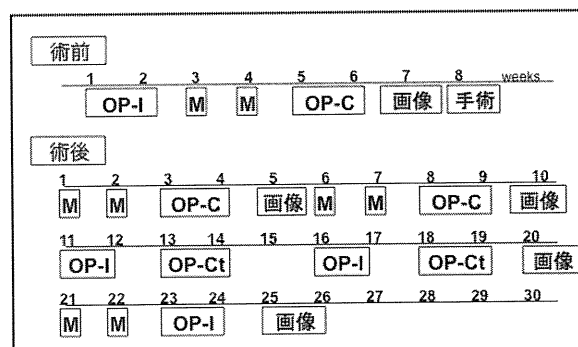
### 2. 論文発表

- 1) Karakawa S, Okada S, Tsumura M, Mizoguchi Y, Ohno N, Yasunaga S, Ohtsubo M, Kawai T, Nishikomori R, Sakaguchi T, Takihara Y, Kobayashi M: Decreased Expression in Nuclear Factor- $\kappa$ B Essential Modulator Due to a Novel Splice-Site Mutation Causes X-linked Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 31:762-772, 2011
- 2) Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, Toubiana J, Itan Y, Audry M, Nitschke P, Masson C, Toth B, Flatot J, Migaud M, Chrabieh M, Kochetkov T, Bolze A, Borghesi A, Toulon A, Hiller J, Eyerich S, Eyerich K, Gulácsy V, Chernyshova L, Chernyshov V, Bondarenko A, Grimaldo RM, Blancas-Galicia L, Beas IM, Roesler J, Magdorf K, Engelhard D, Thumerelle C, Burgel PR, Hoernes M, Drexel B, Seger R, Kusuma T, Jansson AF, Sawalle-Belohradsky J, Belohradsky B, Jouanguy E, Bustamante J, Bué M, Karin N, Wildbaum G, Bodemer C, Lortholary O, Fischer A, Blanche S, Al-Muhsen S, Reichenbach J, Kobayashi M, Rosales FE, Lozano CT, Kilic SS, Oleastro M, Etzioni A, Traidl-Hoffmann C, Renner ED, Abel L, Picard C, Maródi L, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL: Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 208:1635-48, 2011
- 3) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T:

Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. J Clin Immunol. 31:309-14, 2011.

- 4) Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S: Quantification of  $\kappa$ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. J Allergy Clin Immunol. 128:223-225. e2, 2011
- 5) Kyo Y, Tanaka T, Hayashi K, Iehara T, Kaneko M, Hosoi H, Sugimoto T, Hamasaki M, Kobayashi M, Sawada T: Identification of therapy-sensitive and therapy-resistant neuroblastoma subtypes in stages III and IV. Cancer Letters 306: 27-33, 2011.

図 治療プロトコール



OP-I: IFO (2.5 g/m<sup>2</sup>) x 5 days + VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>) x 5 days  
 OP-M: HD-MTX (12 g/m<sup>2</sup>)  
 OP-C: CDDP (20 mg/m<sup>2</sup>) x 5 days + ADR (40 mg/m<sup>2</sup>) x 2 days  
 OP-Ct: CDDP (20 mg/m<sup>2</sup>) x 5 days + THP-ADR (40 mg/m<sup>2</sup>) x 2 days

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

分担研究報告書

九州がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 岡村 純 国立病院機構九州がんセンター小児科

**研究要旨** 当施設における小児がん経験者の長期予後および二次がん発症率を明らかにするために1980年～2009年に経験した症例について実態調査を実施した。この期間に治療を実施した症例は732例で、二次がんは、10例（1.4%）に発症し、うち3例が甲状腺がんであった。10例全例が化学療法を、8例は放射線療法を受けており、4例は同種移植後の発症であった。2001年以降に発症例が増加しており今後も増加する可能性が高い。嚴重なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

**A. 研究目的**

当施設における小児がん経験者の長期予後および二次がん発症率を明らかにする。

班)の研究計画「小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究」を倫理委員会に申請し、承認を得た後に調査を実施した。

**B. 研究方法**

対象：当施設で小児がんと診断された症例を連続的に抽出し、以下の条件を満たす者を対象として調査を実施した：

1)1980年1月1日～2009年12月31日に、当施設において小児がんと診断され2ヶ月以上生存しているもの 2)診断時の年齢が18歳未満であること

調査方法：当施設に永久保存されている診療録から、対象期間(1980年1月1日～2009年12月31日)に小児がんと診断され2ヶ月以上生存した全例を抽出し、生年月、性別、名前の1字、診断名、診断年月、最終観察年月、転帰、二次がんの有無、二次がん発症年月、化学療法・放射線療法・手術、自家移植、同種移植の有無を調査した。

(倫理面への配慮)

個人を特定できないよう配慮し、取得した全ての日付は年月までとした。厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業；黒田

**C. 研究結果**

研究期間で、条件に該当する症例は732例であった(表1)男女比は403/329、診断時年齢は、5才以下が359例(49%)、治療については、各々、96%(702例)、69%(502例)、157例(21%)が、化学療法、放射線治療、手術を受けていた。また、移植については、30例(4%)が自家移植を、288例(39%)が同種移植を受けていた。

転帰について(表2)：予後については、調査時点で、死亡は300例(41%)、生存344例(47%)、生死不明(追跡不能)が88例(12%)であった。二次がんは、10例(1.4%)に発症し、うち3例が甲状腺がんであった。原疾患は、ALL5例、Hodgkin病2例、その他3例であり、10例全例が化学療法を、8例は放射線療法を受けており、4例は同種移植後の発症であった。なお、発症時期は、2000年以前3例、2001年以降が7例であった。2012年3月現在、6例が無病生存、1

例は有病生存、3例が死亡であった。

表1 小児がん症例

		人数	
性別	男	403	
	女	329	
診断時年齢(才)	≤5	359	
	6~10	191	
	11≤	182	
診断名	ALL	274	
	AML	128	
	NHL	58	
	MDS	54	
	神経芽腫	44	
	横紋筋肉腫	30	
	CML	19	
	骨肉腫	15	
	Wilms 腫瘍	15	
	Hodgkin	11	
	LCH	11	
	その他	73	
	化学療法の有無	あり	702
		なし	30
放射線療法の有無	あり	502	
	なし	230	
手術の有無	あり	157	
	なし	575	
自家移植の有無	あり	30	
	なし	702	
同種移植の有無	あり	288	
	なし	444	

表2 転帰

転帰	無病生存	338
	有病生存	6
	死亡	300
	不明	88
二次がんの有無	あり	10
	なし	722
二次がんの種類	甲状腺がん	3
	骨肉腫	1
	軟骨肉腫	1
	脳腫瘍	1
	悪性神経鞘腫	1
	NHL	1
	MDS	1
	AML	1

#### D. 考察

1980年～2009年の30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例732例について実態調査を行った。当施設では、強力な化学療法、さらに幹細胞移植を受ける小児が多く、手術単独の症例は少ないという特徴があった。調査時点で約半数が生存しており、88例(12%)は生死が不明で追跡が不能であった。確認された二次がんの発症は10例(1.4%)で、2001年以降に発症例が増加している。また、今回の調査対象外であるが、1980年以前および2011年以降にも数例が発症していることから、今後も二次がん症例は増加する可能性が高い。緊密なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

## E. 結論

30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例732例について実態調査を行い、二次がん発症例は10例（1.4%）であった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kakee N, Horibe K. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). *Int J Hematol* 93(5):633-44, 2011
- 2) Tsuji N, Kakee N, Ishida Y, Asami K, Tabuchi K, Nakadate H, Iwai T, Maeda M, Okamura J, Kazama T, Terao Y, Ohyama W, Yuza Y, Kaneko T, Manabe A, Kobayashi K, Kamibeppu K, Matsushima E. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module. *Health Qual Life Outcomes*. Apr 10;9:22, 2011
- 3) Goto H, Inukai T, Inoue H, Ogawa C, Fukushima T, Yabe M, Kikuchi A, Koike K, Fukushima K, Isoyama K, Saito T, Ohara A, Hanada R, Iwamoto J, Hotta N, Nagatoshi Y, Okamura J, Tsuchida M. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: the collaborative study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and the Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 93(2):192-8, 2011
- 4) Ishida Y, Ozono S, Maeda N, Okamura J, Asami K, Iwai T, Kamibeppu K, Sakamoto N, Kakee N, Horibe K. Medical Visits of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-sectional Survey. *Pediatr Int*. 53(3):291-9, 2011

- 5) Inagaki J, Nagatoshi Y, Sakiyama M, Nomura Y, Teranishi H, Sasaki T, Okamura J. TBI and melphalan followed by allogeneic hematopoietic SCT in children with advanced hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* Aug;46(8):1057-62, 2011

- 6) 寺西英人、崎山美知代、永利義久、野村優子、稲垣二郎、柳井文男、岡村 純. 血縁者間同種骨髄移植後に水痘帯状疱疹ウイルス髄膜脳炎、内臓播種をきたした急性リンパ性白血病. *臨床血液* 52(5):287-92, 2011

### 2. 学会発表

- 1) 本田裕子、宮地良介、楠原浩一、稲垣二郎、岡村純. HLA 一致同胞からの骨髄移植後に air-leak syndrome をきたした T-ALL の 14 歳男児 T-cell acute lymphoblastic leukemia with air leak syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a HLA-matched sibling donor. 第 33 回日本造血細胞移植学会、松山市、2011 年 3 月 9 日
- 2) 中島健太郎、守田弘美、穂吉秀隆、稲垣二郎、岡村純. 造血幹細胞移植後の水痘・帯状疱疹ウイルス感染症に関する臨床的検討. 第 33 回日本造血細胞移植学会、松山市、2011 年 3 月 9 日
- 3) 中島健太郎、西川拓朗、稲垣二郎、岡村純. 化学療法中に尿管結石を発症した一例. 第 17 回九州山口小児血液・腫瘍研究会、宮崎市、2011 年 5 月 28 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし



分担研究報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの  
実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究

分担課題：小児がん経験者の自立を含めた実態把握と支援

研究分担者 稲田 浩子 久留米大学医学部地域医療連携講座（小児科兼務）

**研究要旨** 小児がんの治癒率は近年目覚ましく向上しているが、疾病の治癒後に出てくる身体的問題（特に二次がんなど）、社会的不適応は、多くの小児がん経験者を苦しめる。原疾患が治癒した後も、医療関係者との信頼関係を維持していくことが重要で、患者会や仲間との交流により解決手段が見えてくることも多く、その役割は大きいと考える。

**A. 研究目的**

小児がんの治癒率が向上したが、真に「治癒」というには、個人の晩期合併症・自立の状況を把握し、支援する必要がある。今回の研究目的は、実態を把握して、小児がんを真の治癒に導くための第1歩である。

**B. 研究方法**

1. 久留米大学病院で経過観察中の小児がん経験者の受診状況・本人への告知の有無・現在の状況・晩期合併症の有無について調査。
2. 自立を妨げている要因について検討、患者会  
・キャンプなどを紹介する

**C. 研究結果**

1. 1980年以降に当科で治療を行った小児がん患者は約660名で、1990年以前の発症例では本人に対する病名告知が行われず、経過観察が途絶えている症例が多い。
2. 二次がん、腎不全のような重篤な晩期合併症を17名に認めた。
3. 就職の問題（体力、能力、社会の中で生活する自信）、結婚の問題など、社会生活の中での問題を抱える人も多い。

4. 悩みを相談できる仲間の存在は重要である。特に、学生→社会に出ていくときに役立つことが多く、医療関係者からの適切な声掛け・紹介が必要である。

**D. 考察**

1. 病気（小児がん）の治癒で一安心した後に出てくる身体的問題（特に二次がんなど）、社会的不適応は、多くの小児がん経験者を苦しめる。
2. 原疾患が治癒した後も、医療関係者との信頼関係を維持していくことが重要である。
3. 患者会や仲間との交流により、解決手段が見えてくることも多く、その役割は大きいと考える。

**E. 結論**

1. 小児がん治療後の身体的・精神的・社会的合併症は少なくなく、今後の治癒率の上昇とともにさらに増えることが予測される。
2. 様々な面で、長期の支援体制を確立させることが急務であり、この研究を続けていくことに大きな意義がある。

3. 支援するシステム間での意志の疎通も重要である。

#### G. 研究発表

1. 論文発表     なし
2. 学会発表
  - 1) 立石裕章、林志郎、大里沙織、延哲也、稲田浩子．治療後の自立支援と仲間のつながる大切さ：第17回九州山口小児血液・腫瘍研究会 2011.5.28（宮崎）
  - 2) 西村紗和、沢禎彦、稲田浩子、石川博之．超大量化学療法が誘起する歯の形成障害に及ぼす通常化学療法の相乗効果の検討：第53回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.11.25～27（前橋）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得     該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他       該当なし

分担研究報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための  
長期フォローアップセンター構築に関する研究

研究分担者 足立 壯一 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 教授

**研究要旨** 本邦における小児がんの晩期合併症・二次がんの実態把握は長期フォローアップを行ううえで最も重要な問題である。京都大学小児科では黒田班の分担研究者としてデータ入力及びデータ整理を行うデータマネージャーを新規に雇用することにより、1980年以降に発症したすべての小児がん患者のデータベースを構築し、二次がん発生数及び晩期合併症等の解析を行った。また作業療法士の協力を得て、造血細胞移植後患児の詳細な認知機能検査を行っており、学校への不適応等が起こりうる異常については作業療法の介入も今後検討する予定である。

**A. 研究目的**

小児がん患者の晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築のため、黒田班の分担研究者として、研究プロジェクトを遂行するとともに、京都大学人間健康教員とともに造血細胞移植後の認知機能検査と作業療法士の介入についても検討する。

びQOLに関する研究を京都大学小児科、大阪母子保健医療センター血液腫瘍科患者に対して本人及び代諾者の同意を得たうえで施行した。

（倫理面への配慮）

京大倫理委員会にて研究計画書を承認（承認番号 E-1261, E-1164, E-1144）されたうえで、研究を施行した。

**B. 研究方法**

1. 小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究の研究メンバーとして京都大学小児科における小児がん診断症例（1980年～2009年発症で2か月以上生存例）の調査を行い、二次がん発症例を検討した。
2. 小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査を京大患者会の講演会出席者に依頼した。
3. 造血細胞移植児の認知機能と協調運動及

**C. 研究結果**

1. 京都大学小児科における 1980 年から 2009 年発症の小児がん診断症例（2 か月以上生存例）は 502 例で、ALL 168 例、AML 73 例、MDS 12 例、CML 8 例、NHL 30 例、ホジキン病 10 例、脳腫瘍 32 例、神経芽腫 23 例、網膜芽細胞腫 23 例、肝芽腫 16 例、Wilms 腫瘍 8 例、骨肉腫 16 例、Ewing 肉腫 4 例、胚細胞腫瘍 6 例、LCH 8 例、その他 29 例であった。二次がんは 11 例で、骨肉腫 3 例、MDS 2 例、髄膜腫 2 例で、軟部肉

腫、大腸がん、口腔底がん、横紋筋肉腫がそれぞれ1名であった。なお、三次がん(初発はホジキン病、二次がんは骨肉腫、三次がんはMDS)も1例見られた。

2. アンケートには少なくとも17名の同意書をえて、手帳に関する意見を得たが、おおむね好評であった。

3. 小児急性白血病により造血細胞移植(全員12Gy以上の全身放射線照射施行)を受け、通常学級に通学している5名を対象に、認知機能検査(WISC-IV)協調運動検査(JPAN)を行った。認知機能検査では、全検査IQと全ての指標で、合成得点の平均は低成績を示さなかったが、指標間のディスクレパンシーは5名全員で認められた。協調運動検査では5名とも何らかの項目で下位25%タイル以下の成績を示した。

#### D. 考察

3. について記述する。認知機能検査でディスクレパンシーを示す児は学校生活場面で何らかの困難さを引き起こしやすく、発達全般に影響することが懸念される。今後、大阪母子保健医療センターや東海大学等多施設共同研究を施行することにより、TBI照射量(骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植)と認知機能検査、協調運動検査を検討していく。

#### E. 結論

1. 2. では黒田班の研究プロジェクトを遂行した。

3. では移植後に通常学級に通学している児における詳細な認知機能検査、協調運動検査の結果、作業療法士の介入が有意義であることが予想されるため、引き続き検査を継続する

とともに、作業療法の介入を検討する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 新井紀子、加藤寿宏、足立壮一、松島佳苗：造血細胞移植後患児の認知機能検査とQOLの調査 作業療法 (印刷中)

##### 2. 学会発表

1) 新井紀子、加藤寿宏、足立壮一、加藤竹雄、渡邊健一郎、坪山直生、松島佳苗：造血細胞移植後患児の認知機能と協調運動の調査 第34回日本造血細胞移植学会 2012年2月(大阪)

3) 新井紀子、加藤寿宏、足立壮一、加藤竹雄、渡邊健一郎、坪山直生、松島佳苗：造血細胞移植後患児の認知機能とQOLの実態調査 第53回日本小児血液がん学会総会 2011年12月(群馬)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |      |
|-----------|------|
| 1. 特許取得   | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他    | 該当なし |