

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

小児がん登録と長期フォローアップのための情報システム構築  
（主任研究者 黒田 達夫 慶應義塾大学小児外科教授）

分担研究者 瀧本 哲也 国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進室長

研究要旨 日本小児血液学会と日本小児がん学会の統合に伴って、学会登録の研究計画書が改訂され、造血器腫瘍と固形腫瘍とで同様の臨床情報が収集されるようになった。登録例数は、2008 年は固形腫瘍 895 例、造血器腫瘍 1153 例、2009 年は固形腫瘍 972 例、造血器腫瘍 1123 例、2010 年は固形腫瘍 937 例、造血器腫瘍 1128 例、2011 年は固形腫瘍 904 例、造血器腫瘍 898 例であった。小児がんの登録や長期フォローアップについては、小児がんの中核機関・拠点病院構想の枠内で、中核機関に登録や長期フォローアップのための恒常的な部署を設置して、小児がん患者を全数把握したうえで、施設ごとのフォローアップの統括を行い、各種の臨床情報の集約や発信を行う体制を確立すべきである。特に長期的な合併症に対しては、全国共通の方針で対応し、さらにその結果を解析して現状の把握や合併症へのより良い治療法開発のために臨床試験が実施できるような体制の構築、さらには小児がん患者の認知機能障害評価と心理学的介入を適切に行える人材の育成や、小児がん診療における特有の倫理的問題の対処法などにおいて、中核機関が主導的な役割を担っていくべきと考える。

#### A. 研究目的

本分担研究では小児がんの登録から長期フォローアップまでを一貫した流れと捉えて支援する体制の整備を目指してきた。この体制の入口と位置づけられる小児がんの登録は、2009 年 12 月以来、日本小児がん学会の委託を受けて同学会が実施する疾患登録の実務を国立成育医療研究センターの小児がん登録室で行っている。これについては 2012 年 1 月に日本小児がん学会と日本小児血液学会が統合され、日本小児血液・がん学会となった（以下、学会と略）ことから、登録の一貫性を担保するために、学会の小児がん登録の研究計画書の改訂を行う必要が生じた。

一方、本年度公表された小児がんの中核機関・拠点病院整備の構想において、全国

に 1ヶ所の中核機関を選定し、この施設を中心として拠点病院が協力しつつ我が国の小児がん診療体制を構築すべきことが示された。本研究班でこれまで提唱してきた全国規模の長期フォローアップセンターは、まさしくこの構想に合致すると考えられる。

以上のような事態を受けて、新しい学会登録の研究計画書原案の作成や、小児がんの登録・長期フォローアップにおいて中核機関が果たすべき役割について考察する。

#### B. 研究方法

学会の疾患登録委員会での議論をふまえて、統合された新学会としての小児がん登録研究計画書の原案を作成する。これによって、これまでの小児がん学会登録の円滑な継続をめざす。長期フォローアップにつ

いては、これまでの成果をふまえ、中核機関が果たすべき役割について具体的に提言する。

#### (倫理面への配慮)

学会登録で収集する患者情報には、登録対象者を直接識別できるような個人情報(実名、カルテ番号、住所の詳細等)は含まないが、小児がんの登録業務を担当する者には、個人情報の取扱いにかかわる教育を行っている。また、新規に作成する小児がんの学会登録研究計画書では、症例登録に先立って登録者の所属施設長からの承認をあらためて取得するよう記載する。この他の面でも、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して登録業務を行う。

学会登録のデータベースは外部のネットワークに接続しないイントラネットで管理し、登録内容の閲覧・修正については小児がん登録室職員固有のユーザーID・パスワードを必要とする。

### C. 研究結果

#### 1. これまでの学会登録実績

学会登録の登録症例数は、2008年は固形腫瘍 895 例、造血器腫瘍 1153 例、2009年は固形腫瘍 972 例、造血器腫瘍 1123 例、2010年は固形腫瘍 937 例、造血器腫瘍 1128 例、2011年は固形腫瘍 904 例、造血器腫瘍 898 例であった。疾患の細分類などのより詳細な登録内容については学会誌等に別途報告されるため、ここではふれない。ただし昨年度までの登録例数はいまなお固定せず、変化していた。この点について、学会の疾患登録委員会で検討された。その結果、3年程度でほぼ一定になることが多いと考え

られるため、今後は4年以上経過した年の登録症例数は固定し、以後の変更は行わないこととなった。

#### 2. 学会登録の新しい研究計画書原案作成

学会統合に伴い、これまで造血器腫瘍と固形腫瘍に分かれていた小児がん登録も統合して研究計画書を新たに作成することになった。そのため、新しい研究計画書原案を作成し、学会の疾患登録委員会で検討された。新しい統一された学会としての登録研究の名称は、「20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究」となった。「血液疾患」と表記されたのは、これまで小児血液学会が収集してきた小児の非腫瘍性血液疾患についても、学会としてひき続き登録を行うためである。

また、登録内容についての記載も統一された。すなわち、固形腫瘍については全ての腫瘍の原発部位、および一部の腫瘍については発症時の病期を収集するほか、造血器腫瘍と同様、1年ごとに生死についての転帰情報を収集する等の、これまでの血液疾患(造血器腫瘍および非腫瘍性血液疾患)登録に合わせた改訂がなされた。なお、血液疾患、固形腫瘍ともにオンライン登録システムについては学会統合に合わせて全面的に変更されたが、これについては昨年の報告のとおりである。ただし、固形腫瘍で新たに収集することになった転帰情報については、観察期間が短い場合に最終値よりかなり高めになると予想されるため、集計結果の公表は2013年度以降とすることになった。

以上の内容をふまえた研究計画書最終案を作成した。この最終案については、さら

に2012年7月の学会理事会でも検討された。予後情報を新たに収集することによって登録率が低下するのではないかという懸念が示されたが、造血器腫瘍ではこれまでも実施されてきたことから原案通りとされた。また、登録研究の参加については会員の所属する各施設長の承認をもって可能とするが、会員の所属施設倫理委員会審査を必要とするかどうかは、各施設長の判断に任せべきということになった。以上の内容をふまえて原案を変更し、日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会に提出した（現在審査中）。

今後は、学会登録を、小児固形腫瘍観察研究（小児固形がん臨床試験共同機構および日本病理学会の小児腫瘍組織分類委員会が共同で実施中。平成24年12月31日現在、登録例数453）や他の学会が実施している小児がん関連の登録、さらには地域がん登録などと連携させる方法を確立していく必要があるが、このような小児がんの種々の登録システムの整理については、次項で述べる小児がん中核機関構想とも関連させるべきと考える。

### 3. 中核機関に求められる長期フォローアップセンターのあり方

本研究班ではこれまで、全ての種類の小児がんの長期的合併症について、全国規模で継続的なフォローアップを行うことを最終的な目標とし、このためのモデルとして、以前に「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」班で選定された全国で16のフォローアップ拠点病院を受診した全ての小児がん経験者を対象として、本研究班の前田らが提唱した

6段階のフォローアップレベル（レベル1～5B）の妥当性を検証する後向き研究と前向き研究の両者を提唱してきた。

しかし本年度、がん対策推進基本計画の一環として、小児がんの中核機関・拠点病院整備の構想が公表され、小児がん中核機関を中心として、拠点病院が協力しつつ我が国の小児がん診療体制を構築すべきことが示された。現時点ではまず拠点病院について全国で15ヶ所の施設が指定されている。この構想では特に、小児ではがん克服後の期間が長く、また時間経過とともにゆっくりと発現してくる合併症も少なくないことから、小児がんの中核機関に期待される役割のひとつとして、「疾患別晩期合併症に関する情報の集約・発信」が挙げられている。これに呼応して、今後は小児がんの中核機関に長期フォローアップセンターを設置し、拠点病院を中継基地として全国の施設から小児がん経験者の晩期合併症に関する情報を疾患別に収集したうえで、集約して公表するという体制を構築するのが望ましいと考える。

小児がんに伴う長期的な合併症あるいは問題としては、①低身長、二次性徴不全、不妊などの内分泌系異常、心、腎、肺、神経系などの各種臓器機能不全など治療に付随して生じる臓器障害、②いじめ、ひきこもり、学校関係者の理解不足、就職差別、生命保険に入れない、小児慢性特定疾患助成打切り、などの社会的な問題、③認知的心理学的後遺症などがあげられてきた。

これらのうち①、②については実態が表面に現れにくいいため、今日なお過小評価されている可能性がある。長期フォローアップセンターにおいて、全国の各施設でフォ

ローアップを行った結果を系統的に収集して公表するとともに、生じた合併症に対して全国共通の方針で対応し、さらにその結果を解析してより良い治療法を開発する臨床試験が実施できるような体制が必要である。

また最近では特に、③にあげた認知機能障害の重要性が指摘されるようになってきている。すなわち、臨床心理学的な問題としてこれまでは、がんと診断されたことによる本人あるいは両親のストレスが注目されてきた。その一方で、原疾患や治療による認知機能障害は、小児がん経験者の就学や就労にも直結する重大な問題であるにもかかわらず、必ずしも十分に認識されてこなかった。あるいはむしろ、これまで「いじめ」や「ひきこもり」などの②にあげた社会的な問題と考えられていた事項を、情報処理速度やワーキングメモリなどの認知機能が障害された結果として捉えなおす必要があると考えられる。さらに認知機能障害を生じやすい疾患も、当初想定された脳腫瘍や急性リンパ性白血病など、中枢神経に原発・浸潤、あるいは中枢神経毒性のある治療を行う必要がある疾患だけにとどまらず、治療による肺機能や心機能の異常に続発して認知機能障害が生じる場合もあり得ることが明らかになりつつある。

小児の認知機能の評価には発達心理学に精通した臨床心理士の協力が必要であるが、同時に検査を行う心理士には、小児がんやそれに対する治療についての知識も必要となる。しかし、小児がんに限らず、小児に特化した専門的知識を有する臨床心理士は現時点ではほとんど存在しない。このような現状に鑑みるならば、中核機関において

は、小児がん患者の認知機能の評価を正確に行い、またその後の心理学的介入を行える人材を育成する機能も求められる。

また、小児がんの長期フォローアップにおいては、患児の転居、主治医の転勤や退職、あるいは大学進学や就職などによってフォローアップ中に外来受診が途絶える危険性が高く、問題となっている。小児はがん克服後の時間が長いので、晩期合併症の有無とは別に、医学的事項にとどまらず社会的な面などからの長期的な支援を行うことができる体制が必要である。

以上の面から、中核機関には長期フォローアップセンターを設置し、あらためて患者本人からのインフォームドコンセントを取得したうえで、実名による小児がん経験者の追跡を行うことが重要と考えられる。ただしこの場合、本人には病名告知がなされていないこともあり、問題となり得る。

小児には、このようなインフォームドコンセントにおける代諾に伴うものをはじめとして、成人にはない問題がある。現在、このような問題点についてコンセンサスの得られた対応法が存在するとは言いがたい。したがって、小児独特の倫理的事項についても小児がんの専門施設という観点から具体的な解決のあり方を主導していく役割も中核機関に求められる重要な要件であると考えられる。

#### D. 考察

平成 24 年 6 月に閣議決定したがん対策推進基本計画では、重点的に取り組むべき課題の一つとして、新たに小児がん対策が掲げられた。基本計画では特に、小児がん患者とその家族が安心して適切な医療や支援

を受けられるような環境の整備を目指して、小児がん拠点病院と中核機関の整備を行うことが明記されている。小児がんには成人にはない特性があり、患者数も年間2000～2500例と限られているため、このような体制のもとに、中核機関が小児がん患者を全数把握し、各施設での患者のフォローアップを統括しつつ、情報の集積や発信を集約的に行うことは十分可能であり、かつ効率的である。しかしながらこのような体制には、経済的な基盤が必須であり、現行の研究費ベースの人材雇用では持続性の担保は困難である。中核機関に登録や長期フォローアップを管掌する恒常的な機関を設置することによって、例えば現在は乱立のきらいがなくはない小児がん関連の登録を効率的に整理したり、小児がん経験者が長期に安心して生活するための支援を行うことができるものと期待される。これは本研究班が取り組んできた小児がん登録や長期フォローアップに関して、最も望ましい帰結であると考えられる。

#### E. 結論

日本小児血液学会と日本小児がん学会の統合に伴って、学会登録の研究計画書が改訂され、造血器腫瘍と固形腫瘍とで同様の臨床情報が収集されるようになった。

また、小児がん中核機関-拠点病院構想の枠内で中核機関に登録や長期フォローアップのための恒常的な部署を設置して、小児がん患者を全数把握したうえで、施設ごと

のフォローアップの統括を行い、各種の臨床情報の集約や発信を行う体制を確立すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 瀧本 哲也, 池田 均: 日本小児がん学会と日本神経芽腫研究グループの登録データからみた本邦の神経芽腫実態把握の現況. 日本小児血液・がん学会雑誌 49, 304-309 (2012).

2) 佐藤 (船木) 聡美, 瀧本哲也, 藤本純一郎: 小児がんの子どもたちの認知機能の変化. 小児科診療 75, 2175-2178 (2012).

##### 2. 学会発表等

瀧本 哲也: 小児がん登録と長期フォローアップセンター. 第1回黒田班班会議. 平成24年7月29日. 東京.

#### 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

小児がん長期フォローアップ外来の整備

分担研究者 清谷 知賀子 国立成育医療研究センター生体防御系内科部腫瘍科

研究要旨 小児がん経験者と家族が、多様な疾患や治療背景によらず晩期合併症の情報を適切に得ることができ、全国どこでも安心して長期フォローアップを受けられるためには、長期フォローアップセンターを核にした晩期合併症の情報収集と情報発信、患者情報やフォローアップの管理、人材育成、ツール作成、日常的健康管理を行う地域医療機関との連携推進などが重要である。

A. 研究目的

小児がんは年間 2000-2500 例が新規に診断されるが、長期生存率は 70%以上に及んでいる。小児がん経験者は成人の 500 人に 1 人とも言われ、生産年齢人口の相当数を占める存在になっている。

小児がん治療においては、小児がんを専門とする小児腫瘍医と小児外科医、脳神経外科医、眼科医、耳鼻咽喉科医、放射線科医、病理医、小児内分泌医、小児神経医、小児循環器医、歯科医、精神科・こころの診療科医、薬剤師、栄養士、病棟看護師、外来看護師、小児医療専門看護師、がん化学療法専門看護師、緩和医療専門看護師、臨床心理士、チャイルドライフスペシャリスト、ホスピタルプレイセラピスト、保育士、院内学級教師等によるチーム医療が重要であり、また患児個々の病態に応じた判断と最適治療を提案する cancer board の開催、腫瘍患児が有しうるあらゆる医学的問題への対処が可能な診療体制、患児の闘病

やこどもとしての生活を守る仕組み、家族の支援などが求められている。

小児がん患児と家族がかかえる問題は、患児が差し迫った生命の危機から離脱し原疾患の治療が終了しても、そこで終わらず、疾患や治療に起因する内分泌障害、神経障害、循環器障害などの慢性的な健康問題や、発達・認知機能障害などの教育・社会支援を要する問題を、程度の差や時期の相違はあるが終生にわたってもち続ける。

成長発達し、学び、いずれ社会に参加していく過程にあるこども達が、がん罹患し、がん治療の履歴をもつということは、治療後の経過が長いというだけでなく、成人のがん生存者とはまた異なる問題への配慮を必要とする。小児がん長期フォローアップ外来整備を通し、有効な長期フォローアップのための方策を検討する。

B. 研究方法

H24 年 6 月にがん対策推進基本計画に小児

がんが重点的に取り組むべき課題として盛り込まれ、小児がん患者と家族が安心して適切な医療や支援を受けられるよう環境整備が進められている。

小児がん患者が治療終了後も引き続き疾患や治療に起因する晩期合併症に対する適切な情報を得、医療や支援を受けられるようにするためには、複数診療科/施設・多職種がその時々重心を変えながら長期に渡って関わっていく必要がある。

晩期合併症や長期フォローアップの現状把握と問題点を考察するため、小児がん診療施設との情報交換を通し、フォローアップに必要な事項の検討を行う。

すべての小児がん経験者は共通の基盤でフォローアップを受けられるのが望ましく、長期フォローアップセンター構想を視野に、長期フォローアップ機能の集約化と分散化のための方策を考慮する。

また小児期から若年成人、成人期へのフォローアップの移行を重視し、長期的な連携のために、地域の健康管理医や小児・成人の総合診療医、心理・教育・社会支援等との、情報交換の方法を検討する。

### C. 研究結果

小児がん長期フォローアップには、疾患・予後・合併症の実態把握、将来の小児がん診療に反映しうる治療・晩期合併症情報の集積、患者/家族への疾患・治療情報の提供(治療サマリー)、晩期合併症の種類やリスクに関する情報提供(フォローアップ手帳)、フォローアップの指針(ガイド)、患者・家族教育、患者・家族の相談窓口、学習や社会支援の情報提供、学校や行政との連携、成人期移行など幅広い対応が必要で

ある。このため小児がん登録、疫学研究、臨床研究、フォローアップ実施部門などによる相互的な働きと継続性を維持することが重要である。

長期フォローアップは疾患治療とは違い、多様な時代の多様な疾患・治療背景を基にした、多様な年齢層・社会背景をもつ患者・家族を対象にするため、長期フォローアップを専門に行う外来の設置と十分な知識をもった人材の育成が不可欠である。これらの人材が地域のフォローアップの中心となり、ネットワークの柱となる。

フォローアップ実施上の問題点は、疾患や治療、罹患時年齢などによって異なる。移植や手術・放射線治療を行わない血液腫瘍は、検診と情報提供がフォローアップの中心で、比較的計画的・統一的に実施可能である。固形腫瘍は疾患・治療差が大きい。集学的治療が必要な神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫などは、身体的合併症により継続的診療を要することが少なくないため、合併症診療を軸にフォローアップ計画をたてるのが現実的である。脳神経腫瘍では、疾患と治療に起因する神経障害、痙攣、認知機能障害、内分泌機能障害などの合併症を高頻度に生じ、さらに時間経過で問題が顕性化・拡大化する可能性があるため、身体的問題の継続的診療に加え、認知機能評価に基づく教育や自立支援、社会支援等につなげていくことが重要である。

小児がん経験者が、転居や進学・就職、医療機関の診療事情の変化や主治医の退職などに影響されず、全国どこでも同じ長期フォローアップを継続的に受けられるようにするためには、長期フォローアップセンターによる患者情報とフォローアップの管

理が望ましい。長期フォローアップセンターは疾患・治療・晩期合併症情報の蓄積と情報発信、研究の推進を行い、フォローアップに関する相談や地域フォローアップ施設の紹介、合併症診療に携わる診療科や診療施設との連携、フォローアップ指針の紹介、小児がん経験者の日常的健康管理をになう地域医療機関や小児期・成人期総合診療医との連携、学校や支援組織、患者団体との連携などを行う。患者家族に対する啓蒙活動を行い、連携医療機関やフォローアップに携わる人材を対象にした研修会などによって小児がん晩期合併症に関する知識の普及とフォローアップの均質化をはかる。フォローアップの継続性を担保し、より機能的なフォローアップを推進することで、小児がん経験者が安心して生活するための中心的役割を果たすことができると考えられる。

#### D. 考察

小児がんの経験は、患児の身体、発育発達、学習・社会生活に影響するだけでなく、成人後も、身体的・精神的・社会的に影響する問題をはらむ。

今後増え続ける様々な疾患・治療背景をもつ小児がん経験者の腫瘍以外の身体的・心理社会的問題を、小児腫瘍科医が小児期から成人後までの長期間、腫瘍診療の片手間に管理することは事実上不可能である。

長期フォローアップ専門外来の設置と専門の人材の育成、長期フォローアップセンターによるフォローアップ管理は、均質で集約的・効率的なフォローアップに役立つ。晩期合併症に関する情報発信や研修会は、長期フォローアップに関する知識の普及と

地域との連携構築にも有用である。

#### E. 結論

小児がん経験者と家族が、多様な疾患や治療背景によらず晩期合併症情報を適切に得、全国どこでも安心して長期フォローアップを受けられるためには、長期フォローアップセンターを核にした晩期合併症に関する情報収集と情報発信、患者情報やフォローアップ情報の管理、人材育成、ツール作成、地域医療機関との連携などが重要である。

正確な小児がん晩期合併症情報の蓄積は、将来合併症を軽減した治療戦略を策定するための基礎情報となる。またサマリーやガイドラインなどに基づき、晩期合併症リスクに応じて、効率的で継続性のある長期フォローアップが行われるべきである。

#### F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

清谷知賀子, 他. 成育医療研究センターケアカンファレンス-小児専門施設における小児がん疼痛・緩和ケアチーム. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会. 2012.横浜

##### 2. 論文発表

清谷知賀子, 森鉄也. 小児がんの疾患教育とターミナルケア. 小児科臨床 2012, 65(4) 553-557

加藤俊一監修 石田也寸志, 前田美穂編 よくわかる 小児がん経験者のために～より良い生活の質(QOL)を求めて 疾患別のポイント「組織球症」



(  
清谷知賀子) p 42-44 「網膜芽細胞腫」(横井匡、  
清谷知賀子) p 66-69 「脳腫瘍」(清谷知賀子) p  
73-77 医薬ジャーナル社, 2011

#### H.知的財産権の出願・登録状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

北海道における小児がんの経験者の実態調査

研究分担者 小林 良二 札幌北楡病院 小児思春期科

**研究要旨**

北海道地区における 558 例のがん経験者の長期フォローアップ調査を行い、9 例(1.6%)に二次がんが発生していることが明らかとなった。うち 4 例が脳腫瘍で、血液腫瘍が 4 例、乳がんが 1 例であった。

**A. 研究目的**

小児の悪性腫瘍は治療法の改善により長期生存者が多くみられるようになった。しかしながら、晩期の後遺症が報告されるようになり全体像の把握が急務である。

このことから、北海道地区において二次がんの調査を行った。

**B. 研究方法**

1980年から2009年に北海道大学病院ならびに札幌北楡病院小児科にて小児がんと診断されフォロー可能な症例を、上記2病院ならびに釧路赤十字病院、帯広厚生病院、帯広教会病院、日鋼記念病院、函館五稜郭病院、北見赤十字病院にて調査を行った。

(倫理面への配慮)

可能な限り患者の同意を得て、さらに院内掲示を行った。

**C. 研究結果**

死亡症例も含めて 558 例が把握可能であった。このうち 128 例が死亡していたが、二次がんは 9 例

(1.6%)にみられ、4 例が脳腫瘍、2 例が急性白血病、2 例が骨髄異形成症候群、1 例が乳がんであった。

二次がん発症症例のうち死亡症例は前回報告より 1 例増え 3 例であった。

**D. 考察**

小児がん経験者での二次がん発症率は1.9%と従来の報告と大きく異なるものであった。また脳腫瘍が多くをしめるのも大きな違いはなかった。照射野に発症したものは2例で、他の2例は照射とは無関係であった。さらに血液腫瘍も4例みられたことも従来通りであったが、1例(ランゲルハンス組織球症症例)が自然軽快していた面は注目すべきものであった。

**E. 結論**

北海道地区においても小児がん経験者の二次がん発症は従来の報告と大きな違いは認められなかった。しかしながら、これらの症例を集積することにより危険因子を明確にして二次がん予防およびフォローアップ方法のガイドライン化は重要と考

えられた。

**F. 健康危険情報**

該当する健康危険情報はない

**G. 研究発表**

**1.論文発表**

なし

**2.学会発表**

なし

**H. 知的財産の出願・登録状況**

なし

平成 24 度 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)  
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： 東北大学病院における小児がん経験者の実態調査  
研究分担者 笹原 洋二 東北大学病院 小児科・小児腫瘍科

研究要旨

小児がんの治癒率向上に伴い、長期生存者の生活の質(QOL)向上のために、フォローアップ体制の構築が望まれており、そのためには治療終了後の二次がん、晩期合併症の具体的な内容と頻度の把握が重要である。今回我々は、長期フォローアップ拠点病院の一つとして、昨年に引き続き、東北大学病院小児科における小児がん治療後長期生存者496名の実態把握を体系的に行い、二次がんと長期的合併症の内容と頻度につき検討した。その結果、二次がん発症者が11名存在し、発生頻度は2.2%であった。晩期合併症としては造血幹細胞移植後の内分泌学的疾患が多かった。

また、東北大学病院小児科外来における長期フォローアップ外来を継続し、小児がん長期生存者の長期的および継続的な診療を複数診療科や内分泌、循環器専門医により行った。

A. 研究目的

小児がんは稀少疾患であるが、治療法の改善に伴い、今日では多くの確率で長期生存が期待しうる。一方、各症例の生活の質(QOL)向上のためには、二次がんや晩期合併症など長期にわたる観察とその診療が必要である。そのためには、抵当的な調査研究や、長期診療体制の確立が必要である。

今回我々は、長期フォローアップ拠点病院の一つとして、昨年に引き続き東北大学病院小児科における小児がん治療後長期生存者496名の実態把握を体系的に行い、二次がんと長期的合併症の内容と頻度につき検討することを目的とした。また、長期フォローアップ外来を継続し、小児がん長期生存者の長期的および継続的な診療を行った。

B. 研究方法

東北大学病院小児科にてこれまで治療

を受けた小児がん患者496名につき、昨年に引き続き、診療支援システムを用いて、二次がん発生患者の抽出とその要因、転帰につき、さらに詳細に検討した。

また、晩期合併症として代表的な内分泌学的所見を中心に、症例毎にその経過を考察し、特に示唆的な症例についてはその臨床経過をまとめた。

C. 結果

小児がん治療後長期生存496名中、11名に二次がんの発症を認めた。その疾患内訳は、急性リンパ性白血病(ALL)1名、急性骨髄性白血病(AML)1名、骨髄異形成症候群(MDS)2名、骨肉腫2名、膠芽腫1名、髄膜腫2名。大腸がん1名、線種様甲状腺腫1名であった。

二次がん発症例11名のうち、生存例は5名であり、適切な治療にも関わらず6名が死亡し、二次がん発症後の予後は不良であ

ることが推測された。本年度の新たな発症症例はなかった。

二次がん発症のリスク因子としては、放射線照射後が7名、同種骨髄移植後が2名、VP-16長期投与後が2名であり、これらがリスク因子と推測された。

内分泌学的合併症としては、低身長、甲状腺機能異常が最も多く、今回は全例内分泌学的検査を行っていないため、その頻度は不明であった。しかし、同種骨髄移植後症例に多い傾向があり、リスク因子であることが考えられた。これまで、2009年に宮城県における同種造血幹細胞移植後症例の内分泌学的晩期合併症を報告している。また重症再生不良性貧血に対して造血幹細胞移植施行後のドナータイプの造血不全症例における内分泌学的検討の結果を2010年に報告している。多施設共同研究として、日本における再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植後の長期フォローアップの結果をまとめて2012年に報告している。

長期フォローアップ外来の設立後、血液腫瘍専門医、内分泌専門医、循環器専門医による診療を継続して行った。概ね順調に診療を行うことができた。しかし症例全体に占める割合はまだ高くなく、東北地方の地理的条件、東日本大震災の影響もあったが、さらに多くの患者への呼びかけが必要であった。

#### D. 考察

二次がん発症のリスク因子としては、放射線照射後、同種骨髄移植後、VP-16長期投与後が抽出された。これは、これまでの

小児がん領域における認識と一致するものであった。

内分泌学的合併症としては、低身長、甲状腺機能異常が最も多く、同種骨髄移植後がリスク因子であることが考えられた。

長期フォローアップ外来の設立を今後継続して行うためには、各専門外来日を統一し、学校が終了する午後や長期休暇時期などになるべく1日で各専門外来の診察を行い、通学に支障がすくなくなるような配慮が必要であると考えられた。

#### E. 結論

長期フォローアップ拠点病院の一つとして

東北大学病院小児科における小児がん治療後長期生存者496名の実態把握を体系的に行い、二次がんと長期的合併症の内容と頻度につき検討した小児がん治療後長期生存496名中、二次がん発症率は2.2%であり、決して低率ではないことが示された。また、二次がん発症後の予後は不良であった。本年度の当院における新たな発症症例はなかった。

二次がん発症のリスク因子としては、放射線照射後、同種骨髄移植後、VP-16長期投与後が抽出された。これは、これまでの小児がん領域における認識と一致するものであった。

内分泌学的合併症としては、低身長、甲状腺機能異常が最も多く、同種骨髄移植後がリスク因子であることが考えられた。

長期フォローアップ外来の設立を行い、順調に診療を行うことができたが、まだ症例数は決して多くない。東北地方の地理的条件、東日本大震災の影響から、今後もそ

の継続性に努力する必要がある。通学や勤務になるべく支障がでないような診察時間の配慮や血液腫瘍専門医、内分泌専門医、循環器専門医による継続的な診療が可能となる診療体制が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi A, Yabe H, Kato K, Koh K, Igarashi J, Sasahara Y, Suzuki R, Yoshida N, Kudo K, Kobayashi R, Tabuchi K, Kawa K, Kojima S. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an

HLA-matched sibling donor in Japan. Bone Marrow Transplantation, in press. 2012

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
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： 日本大学における小児がん経験者の実態調査  
研究分担者 麦島秀雄 日本大学小児科 教授

研究要旨

【研究目的】

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を目的とする。

【研究方法】

対象：小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院としての日本大学医学部附属板橋病院小児科でフォローされている小児がん症例

方法：疾患ごとの長期的な予後や二次がん等の長期的合併症を把握するためのデータベースを作成する。また、施設独自の臨床研究を実施することによって、小児がんの長期的な問題の実態を単一施設として長期に観察し実態把握を行う。

【研究結果】

平成24年度も引き続きデータベースの作成を行い、これまでに790名の個人データファイルを作成した。2件の施設内臨床研究を実施中であり、また本主任研究者の研究である二次がんの把握を行い報告した。

【結論】

小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院として長期フォローアップデータ収集・まとめを行なった。今後も継続し、より精度の高いデータベースを構築していく。

A. 研究目的

小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院としての日本大学医学部附属板橋病院小児科でフォローされている小児がん症例について、疾患ごとの長期的な予後や二次がん等の長期的合併症を把握するためのデータベース作成と、施設独自の臨床研究を実施することによって、小児がんの長期的な問題の実態を単一施設として長期に

観察し、その結果をデータベースとして保存することを目的とした。

B. 研究方法

1982年より日本大学医学部附属板橋病院小児科で診断治療を行った小児がん患者を対象とし、診療録をもとに、後方視的に各種データを収集し、データベースを作成保存する。

データベース作成のための調査項目は、氏名、生年月日、性、診断名、診断日、治療開始日、治

療終了日、治療計画（プロトコール）、使用薬剤量、放射線治療について、外科療法について、輸血について、治療中の有害事象等を調査する。また、治療終了後の、再発、二次がん、晩期合併症

（内分泌、心臓、肝臓、腎臓、皮膚、歯牙、精神神経、社会的状況など）を調査する。

また、主任研究者が実施する「二次がん発症に関する疫学研究」、および「小児がん経験者のための長期FU手帳に関するアンケート調査研究」を実施する。

さらに、自施設内で、内分泌及び心臓に関する晩期合併症についての単独施設での臨床研究を実施する。

個人情報保護、倫理的問題に配慮し、必要な情報を収集した。

### C. 結果

これまでに790名の当院で治療を行った小児がん患者個人データファイルを作成した。それに基づき一次調査票として主任研究者へ報告を行い、その後データクリーニング作業を行った。

これをもとに個人ごとの治療サマリーを作成し、順次患者本人へ還元している。さらに並行して今年度は個人ごとの化学療法・放射線療法・外科療法の実際に施行した暦および薬剤名・投与量にもとづく治療経過表を作成した。

施設内個別研究として内分泌合併症および心臓合併症についての施設内臨床研究を実施した。すなわち「小児急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫経験者の潜在性内分泌合併症に関する研究」と「小児がん経験者の心臓血管系障害に関する研究」である。内分泌学的検討は46名に施行し、心臓血管系検討は27名に施行した。その結果を第115回日本小児科学会学術集会及び第54回日本小児血液・がん学会学術集会で報告した。

本研究の分担研究者石田也寸志による「小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究」に協力し、当施設での二次がん症例4例につき詳細を

報告した。

また、作成したデータベースをもとに単独施設としての種々の疾患ごとの予後や、個別の有害事象、治療法の評価等を現在行っている。

### D. 考察

小児がん長期FU拠点モデル病院におけるデータベースを確立することにより、これに基づき、全国的な長期生存者の治療歴や臨床情報などを即座に照会が、将来的には可能となりえる。また、長期FUシステムへの登録者や登録機関に対して、全国的に集積されたデータに基づき、その結果を受けて将来的には、より精度の高い長期フォローアップについての情報提供サービスを、一般社会に提供することが可能となると思われる。データベースに基づく種々の知見により、より最適な治療法の開発が可能となりうると思われる。

### E. 結論

小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院として長期フォローアップデータ収集・まとめを行なった。今後も継続し、より精度の高いデータベースを構築する。

### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

### G. 研究発表

#### 3. 論文発表

1. Yagasaki H, Kato M, Shimozawa K, Hirai M, Nishikawa E, Okuma H, Ishii W, Imai Y, Matsumura M, Yonezawa R, Yoshikawa K, Shichino H, Chin M, Mugishima H. :Treatment responses for disseminated intravascular coagulation in 25 children treated with recombinant thrombomodulin: A single institution experience. *Thromb Res.* 2012 Dec;130(6):e289-93.
2. 七野 浩之, 谷ヶ崎 博, 大熊 啓嗣, 西川



- 英里, 下澤 克宜, 平井 麻衣子, 加藤 麻衣子, 陳 基明, 麦島 秀雄: 小児血液腫瘍性疾患における Tazobactam/piperacillin の使用経験. 小児科臨床 65 (6):1169-1175, 2012. 6
3. 阿部 百合子, 住友 直方, 大熊 洋美, 福原 淳示, 市川 理恵, 平井 麻衣子, 中村 隆広, 松村 昌治, 金丸 浩, 七野 浩之, 鮎沢 衛, 陳 基明, 麦島 秀雄: 抗真菌薬による torsade de pointes、無脈性心室頻拍に対し静注用アミオダロンが有効であった急性リンパ性白血病の 1 例. 心臓 44: Suppl. 2 64-68, 2012. 8
2. 学会発表
1. 下澤 克宜, 七野 浩之, 大熊 啓嗣, 西川 英里, 平井 麻衣子, 加藤 麻衣子, 谷ヶ崎 博, 陳 基明, 麦島 秀雄: 長期化学療法後に大量 MIBG 療法を施行した高リスク神経芽腫の 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012. 4
2. 川口 忠恭, 加藤 麻衣子, 田川 雅子, 伊藤 公嗣, 下澤 克宜, 平井 麻衣子, 谷ヶ崎 博, 七野 浩之, 陳 基明, 麦島 秀雄: ALL の化学療法中にムコール感染による腎膿瘍を来した 1 例. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012. 4
3. 大熊 啓嗣, 七野 浩之, 金丸 浩, 谷ヶ崎 博, 唐澤 賢祐, 鮎沢 衛, 陳 基明, 能登 信孝, 住友 直方, 麦島 秀雄: 小児がん長期生存者に認められた心室中隔壁の異常運動について. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012. 4
4. Katsuyoshi Shimozawa, Hiroyuki Shichino, Hiroshi Yagasaki, Maiko Hirai, Maiko Katol, Kiminobu Sugito, Tsugumichi Koshinaga, Tsutomu Saito, Motoaki Chin, Hideo Mugishima: A Trial Treatment Of Long-Term Maintenance Chemotherapy For Refractory Neuroblastoma :A Single Institution Experience In 7 Patients. Advances in Neuroblastoma Resarch Conference 2012, Toronto, 2012. 6. 18
5. 大熊 啓嗣, 七野 浩之, 谷川俊太郎, 西川英里, 平井麻衣子, 下澤克宜, 加藤麻衣子, 谷ヶ崎博, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 鮎沢 衛, 能登 信孝, 住友 直方, 陳 基明, 麦島 秀雄: 小児がん経験者の心臓血管系合併症に対する検査法の検討. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012. 11. 30
6. 下澤 克宜, 谷ヶ崎 博, 大熊 啓嗣, 西川 英里, 平井 麻衣子, 加藤 麻衣子, 七野 浩之, 陳 基明, 渡邊健一郎, 陳豊史, 板東徹, 伊達洋至, 麦島 秀雄: 2 回の造血幹細胞移植後、閉塞性細気管支炎による重症呼吸不全を合併した肺移植待機例. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012. 12. 1
- H. 知的財産権の出願・登録状況
4. 特許取得  
なし
5. 実用新案登録  
なし
6. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

二次がん発生に関する検討

研究分担者 気賀沢寿人 神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科 部長

**研究要旨**

【研究目的】70%以上の小児がんが治癒する時代に、二次がんは重要な合併症で、長期フォローアップをすることで、実態が明らかとなる。神奈川県における約1/3の小児がん患者を治療する当センターで長期フォローすることは重要と考える。

【研究方法】連結可能匿名化のファイルに変換し、個人情報保護して提供した。なお、患者は当センターの患者のみを入力し、後方視的に生物統計に詳しい担当者に指導を受け提供した。

【研究結果】1980年1月1日から2009年12月31日までの1454例を総括解析に送った。二次がんと思われる症例17例を総括解析者に送り、全体の解析に寄与したので、その解析が待たれる。

【結論】長期フォローアップの中で二次がんの問題は重要で、その発生原因の究明が不可欠である。

**A. 研究目的**

70%以上の小児がんが治癒する時代に、二次がんは重要な合併症で、長期フォローアップをすることで、実態が明らかとなる。神奈川県における約1/3の小児がん患者を治療する当センターで長期フォローすることは重要と考える。

**B. 研究方法**

連結可能匿名化のファイルに変換し、個人

情報を保護して提供した。なお、患者は当センターの患者のみを入力し、後方視的に生物統計に詳しい担当者に指導を受け提供した。

**C. 研究結果**

1980年1月1日から2009年12月31日までの1454例を総括解析に送った。二次がんと思われる症例17例を総括解析者に送り、全体の解析に寄与したので、その解析が待たれる。

#### D. 考察

二次がん発生は小児がんを克服した生存者にとり厳しい新たな試練となり、発生原因の究明、サポート体制の整備が必要で、当センターは小児がん拠点病院に選定されたので、体制整備を図る予定である。

#### E. 結論

長期フォローアップの中で二次がんの問題は重要で、その発生原因の究明、サポート体制の整備が不可欠である。

#### F. 健康危険情報

該当する健康危険情報は無い

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9)

Gomi K, Tanaka M, Yoshida M, Ito S, Sonoda M, Iwasaki F, Niwa T, Aida N, Kigasawa H, Tanaka Y. Primary cerebellar histiocytic sarcoma in a 17-month-old girl. *J Neurosurg Pediatr*. 2012 Aug;10(2):126-9

Odagiri K, Omura M, Hata M, Aida N, Niwa T, Ogino I, Kigasawa H, Ito S, Adachi M, Inoue T. Treatment outcomes, growth height, and neuroendocrine functions in patients with intracranial germ cell tumors treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):632-8

Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Oct;47(10):1307-11

Tanaka M, Kato K, Gomi K, Yoshida M, Niwa T, Aida N, Kigasawa H, Ohama Y, Tanaka Y. NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin. *Am J Surg Pathol*. 2012 Mar;36(3):381-8

Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2011 Sep 15;118(11):3186-90

Yoshida M, Tanaka M, Gomi K, Ohama Y, Kigasawa H, Iwanaka T, Tanaka Y. Malignant steroidogenic tumor arising from sacrococcygeal mature teratoma. *Hum Pathol*. 2011 Oct;42(10):1568-72

Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia

cooperative study. Br J Haematol. 2011 Jan;152(1):89-98

Gomi K, Hamanoue S, Tanaka M, Matsumoto M, Kitagawa N, Niwa T, Aida N, Kigasawa H, Tanaka Y. Anaplastic sarcoma of the kidney with chromosomal abnormality: first report on cytogenetic findings. Hum Pathol. 2010 Oct;41(10):1495-9

Kato K, Nagai J, Toyoda Y, Kigasawa H. A case of de novo acute myeloid leukemia with der(11)t(7;11)(q11;q23) and -7. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 Apr;32(3):246-7

Tanaka M, Kigasawa H, Kato K, Ijiri R, Nishihira H, Aida N, Ohama Y, Tanaka Y. A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening.

Pediatr Blood Cancer. 2010 Apr;54(4):573-8

Isoyama K, Oda M, Kato K, Nagamura-Inoue T, Kai S, Kigasawa H, Kobayashi R, Mimaya J, Inoue M, Kikuchi A, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. Bone Marrow Transplant. 2010 Jan;45(1):69-77

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし