

201221039B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

(課題番号：H22-がん臨床-一般-040)

平成22-24年度 総合研究報告書

研究代表者 黒田 達夫

平成25(2013)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

総合研究報告

1. 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…………… 1

- 参考資料図版…………… 21

- 血液腫瘍疾患別集計表…………… 28

- 固形腫瘍疾患別集計表…………… 30

II. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 33

III. 研究成果の刊行物・別刷…………… 55

I. 総合研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成22年度—平成24年度 総合研究報告書

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

課題番号 : H22-がん臨床-一般-040

代表研究者 黒田 達夫 慶應義塾大学 外科学（小児外科）教授

研究要旨 平成22年度には新たに発足した研究班の初年度の研究として、小児がん登録の現状把握と長期フォローアップのためのネットワーク整備が進められた。小児がん登録モデルとして日本小児がん学会全数把握登録がweb登録の形で進められた。関連学会における小児がん登録として、九州地域における日本小児外科学会の悪性腫瘍委員会登録の一次登録と、上記日本小児がん学会全数把握登録との連携を実現した。平成23年度にはさらに小児がん登録システムの整備・改善が行なわれ、続いて平成24年度には小児血液腫瘍および小児固形悪性腫瘍の発症を包括的に捕捉する小児がん登録システムが開発された。2012年10月までの登録例数をみると、2008年は固形腫瘍897例、造血器腫瘍1155例、2009年は固形腫瘍972例、造血器腫瘍1125例、2010年は固形腫瘍937例、造血器腫瘍1129例、2011年は固形腫瘍904例、造血器腫瘍898例（2013年1月30日の時点）になった。概ね安定して毎年2,000例規模の症例が登録されており、実数、登録率とも本邦で報告・公開される他の小児がん登録の実績を明らかに上回った。これを欧米の小児がん発生数に基づいた推定発症数と比較すると、固形腫瘍のうち神経芽細胞腫の81.8%、腎腫瘍の70.0%が登録されているものと推計された。この登録を一次登録として、登録施設に結果をフィードバックし、インフォームドコンセントを取得した上で長期フォローアップ情報と連結させる方法が提案された。

一方で大阪および千葉における地域がん登録モデルと小児がん登録の連携に関する検討から、全国展開の視点から見た場合、地域がん登録のカバーする人口は限定的で、稀少疾患である小児がんの悉皆的な登録に地域がん登録をそのまま応用することは難しいことが指摘された。番号制度の法制化の有効性なども指摘されたが、その後のフォローでは当初期待された効果は得られず、自治体による行政支援や広域をカバーするシステム構築の重要性が新たに指摘された。

長期フォローアップに関して、平成22年度には長期フォローアップに向けてリスクの層別化とガイドラインが準備され、患者・医療者の小児がん治療情報共有を狙った長期フォローアップ手帳も準備された。平成23年度に長期フォローアップ手帳の

配布が開始され、コンプライアンスの調査が開始された。同時に長期フォローアップの拠点病院モデルネットワークから 10,855 例の症例の情報が収集され、二次がん 160 例の発症が同定された。平成 24 年度には調査対象が拡大し、12,123 例の小児がん長期生存症例の情報が収集され、二次がん 181 例の発症が同定された。統計解析の結果、二次がんの累積発症率は、10 年 1.4%、20 年 3.0%、30 年 8.1%と算定され、治療によるリスクが推計された。

さらに本研究班の参加施設によるモデルネットワークを利用して、長期フォローアップに向けてリスクの層別化の検証が行なわれた。現在までの中間集計では、研究班で提唱した 5 段階のフォローアップ強度のレベル設定は妥当と思われた。同時にネットワークの臨床プロトコルを情報センターの情報収集とその解析結果のフィードバックによって制御するという、情報センターの機能の展開が実証された。

これらの研究結果を総括して、小児がんの発症の悉皆的捕捉・登録から長期フォローアップまでのシームレスな情報データベースの構築と管理、解析、さらに情報の発信を行なう中核的機関として「長期フォローアップセンター」を設置し、全国規模で広域にわたるフォローアップの質の向上と均てん化を図ること、この機関を公的事業費により恒常的に運用してゆくことの重要性が提言された。

(平成22年度)

分担研究者

藤本 純一郎：国立成育医療研究センター
臨床研究センター長

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

前田 美穂：日本医科大学小児科 教授

石田 也寸志：聖ルカ・ライフサイエンス研
究所 非常勤研究員

田口 智章：九州大学小児外科 教授

三上 春夫：千葉県がんセンター研究局
がん予防センター
疫学研究部 部長

味木 和喜子：国立がん研究センター
がん対策情報センターがん
情報・
統計部・がん登録・がん疫学
室長

松田 智大：国立がん研究センター
がん対策情報センター
がん情報・統計部・がん登録・
がん疫学 研究員

(平成23・24年度)

井岡 亜希子：大阪府立成人病センター
がん予防情報センター
企画調査課、がん疫学
課長補佐

清谷 知賀子：国立成育医療研究センター
小児固形腫瘍科 医員

原 純一：大阪市立総合医療センター 副院長
(平成22年度)

池田 均：独協医科大学越谷病院
小児外科 教授

小林 良二：札幌北楡病院 小児科 部長

笹原 洋二：東北大学 小児科 講師

麦島 秀雄 : 日本大学 小児科 教授
気賀沢 寿人 : 神奈川県立小児医療センター
臨床研究所長
工藤 寿子 : 静岡県立こども医療センター
血液腫瘍科 科長
浅見 恵子 : 新潟県立がんセンター 小児科 部長
堀 浩樹 : 三重大学 小児科 教授
堀部 敬三 : 国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター長
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 主任部長
小林 正夫 : 広島大学 小児科 教授
岡村 純 : 国立病院機構九州がんセンター
小児科 部長
稲田 浩子 : 久留米大学 地域連携講座
(小児科兼務) 助教
足立 壮一 : 京都大学 血液腫瘍学 教授

A. 研究目的

1. 本研究開始に至る背景

小児がんは成人癌に比較すると遥かに頻度が少ないものの、各年齢を通じて小児の死亡原因の第2位を占める重要な疾患である。小児がんに対しては抗がん剤による化学療法、放射線治療および外科手術を組み合わせた集学的治療を要する。一方で近年までの治療技術の進歩により、小児がんの7割を超える症例で長期生存が期待出来る様になってきた。これに伴い、多様な治療手段に関連した様々な治療終了後晩期の有害事象が近年、クローズアップされ、中でも二次がんの問題は注目を集めている。しかしながら、地理的な問題や、患者の医療に対する基本的概念の相違から欧米の様に集約化が進まない本邦においては、欧米先

進国のような人口ベースでの小児がん発生全数や、地域における発生動向、正確な死亡動態などは把握できておらず、臨床研究や晩期合併症のリスク評価の大きな障害になっている。2011年3月の大震災による原子力発電所の事故に関連して、地域的に特定のがん種の発生頻度が増加したのか否か、比較対象となるべき事故前の当該地域における小児がん発生の正確な動向はこれまで把握不可能であった。これは社会的、医療行政的に黙視し難い状況であり、国内でもいくつかの関連学術団体で小児がんの登録を学会の事業として行なっているが、登録率の低さから小児がん発生の全数把握にはほど遠い状況であった。

本邦における小児がん登録の試みとして、古くは1969年の日本小児がん全国登録などが上げられる。しかしながら当初の全国登録は小児がんの発症原因の解明が主たる目的で、登録率は50%程度と推定され、正確な人口対発症率の把握は期しがたかった。2005年に当時の日本小児がん学会では登録票のFAX送信による小児がん全数把握登録を開始し、さらに2008年より、登録の悉皆性を目指して、小児がん発症の年次推移、地域差なども検討する目的でweb登録が開始された。この登録事業においては従来よりも高い登録率が見込まれてはいるが、地域がん登録や関連学会の登録などとの連携は希薄であった。このため、依然として小児がん関連の登録が林立し、登録者側の負担増と、それによる登録率低下の悪循環が危惧されてきた。

本邦における小児がん発生状況の正確な把握がされて来なかったことは、小児がん

長期生存者の正確な把握も大きく障害しており、二次がんなどの有害事象の発生実態について、これまで本邦からは散発的な症例報告が出されたのみであった。こうした症例報告は単体として時に重要な情報をもたらすものではあるが、統計学的な解析手法などを用いて有害事象の危険因子を同定したり、またその予防に関する指針をまとめたりするために十分な情報が得られることはない。小児がん長期生存者の解析に関しては、すでにアメリカ、イギリスはじめいくつかの大きなシリーズでの症例解析の興味深い結果の報告がみられるが、医療を取り巻く環境も、医療制度もことなる日本においてこれらの情報をそのまま受け入れて小児がん長期のフォローアップを組み立てることは問題が多い。一例を挙げれば、多くの山岳により国土の分断された本邦では、小児がんの臨床像の実態把握には、広域で長期の医療的監視を行うシステムが必要である。

現在、国立成育医療研究センターで全国の全小児固形腫瘍を対象として病理学的中央診断とその後の転帰を含む臨床像について調査を行う観察研究が進められている。これらの臨床試験や臨床研究の登録患者および学会や地域の小児がんの登録と長期フォローアップを連携させ、インフォームドコンセントを得ることにより、より精度の高い小児がん発生実態の把握のみならず、小児がんの発症から治療、転帰、長期フォローアップに至る情報が得られることが期待されてきた。長期のフォローアップを行うことが可能な体制の整備は、少子化社会で今後さらに必要性が高まるものと思われる。しかしながらこれまでこうした方法論

に関する検討は十分になされてこなかった。

平成22年には日本小児がん学会は日本小児血液学会と統合され、新学会における登録事業として日本小児血液・がん学会全数把握登録へ小児がん登録が移行した。本研究班では小児がん学会の登録システムをモデルシステムとして、その運用の検証と改良を行なって来たが、引き続いて新学会の登録システムによる小児がん登録を検証してゆくこととなった。

一方で、平成19-21年度がん臨床研究事業「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」研究班では、こうした地理的背景を勘案し、16施設の小児がん長期フォローアップの拠点的病院によるモデルネットワークが構築され、この中で延べ5000例規模で小児がん長期生存例のフォローアップと調査の開始がころみられたが、結果的にはちらばった症例の同定作業に多くの時間を要し。二次調査やデータの解析に至ることができなかった。今後はこのモデルネットワークを用いてフォローアップ・データを蓄積していくシステムの構築と、データの解析、モデルネットワークの全国展開への道筋の確立が必要である。

さらに小児がんの新規発症の把握から、その臨床経過、付帯情報、さらに長期フォローアップの情報を、各患者毎に集積し、データベース化してゆくことは、発症から長期フォローアップまでのシームレスな小児がん治療の確立に極めて重要であると思われる。個人情報保護などのセキュリティに関しても担保された状態でこうしたデータベースを管理し、データベースへの登録

事業やデータの質の管理、さらにデータの解析を行なう機能をもった情報センターの設立が、非常に有用であろうとの指摘はあったが、具体的な作業の検証や、機能の展開に関する構想は、管見する限りではこれまで全く明文化されてこなかった。小児がんの登録と長期FUを連携させることにより、より精度の高い小児がん発生実態の把握と、小児がんの発症から治療、転帰、長期フォローアップに至る貴重な情報が得られるものと期待される。

2. 本研究の目的とねらい

前節で述べられたような小児がんの登録、長期フォローアップの本邦における現状を改善する目的で、本研究課題では以下の項目を中心に、関連の多方面にわたるテーマについて検討を行った。

1) 小児がん登録システムの開発と運用の検証

本研究班では、平成21年より開始された日本小児がん学会オンライン登録を研究モデル事業として、登録システムの開発・改良や、地域がん登録や関連学会の登録などの連携についての検討を進めて、登録率の向上を目指して来た。引き続いて日本小児血液・がん学会のオンライン登録システムを改良しつつ継続的に運用し、本邦における小児がん発症の実態を可及的詳細かつ悉皆的に把握し、地域別に集計、解析してゆくことを目的とした。より正確な登録と、登録率向上のために、地域がん登録、関連学会登録等との連携方式に関しても継続的に検討し、可及的に人口ベースに近い小児がん罹患数の把握を目指した。

研究年度の進行とともに登録症例はさらに上乗せされた。このようにして更新されたデータベースから、各年の登録例について疾患数、男女別集計、基礎疾患の有無、発病形式、年齢分布、地域分布等の解析データを得ることを研究の目的とした。

2) 地域がん登録と小児がん登録の連携方法の模索

本研究では小児がん学会の登録システムと地域がん登録、関連学会登録等との連携方式を確立することにより登録率の向上や施設の負担軽減を図り、可及的に人口ベースに近い小児がん罹患数の把握を目指した。

地域がん登録との連携のモデル地域として、大阪府と千葉県が選ばれ、これらの地域において連携の可能性、問題点などの検証を行なうとともに、全国展開を見据えた連携登録システムの開発を目的とした。

加えて関連学会の小児がん登録として九州地域をモデル地域として、同地域における日本小児外科学会登録と日本小児（血液・）がん学会全数把握登録の連携を試み、システムの利便性と有用性につき検証することを研究目標とした。

3) 本邦における小児がん長期生存者の二次がん発生状況の把握と危険因子同定

これまでに整備されてきた長期フォローアップ拠点的病院16施設のモデルネットワークで、対象期間に小児がんと診断された全例を抽出してレトロスペクティブコホートを設定し、二次がんの累積発生率と標準化罹患比（SIR）の算出することを目的とした。さらに統計解析により、治療、がん種などの中から二次がん発症のリスク比の高さを算出し、二次がん発症の危険因子を同

定することを目的とした。加えて二次がん症例のケースシリーズ研究を目指した。

4) 小児がん長期生存者における二次がん以外の有害事象の実態把握

二次がん以外の小児がん経験者の長期的な問題についても、小児がん長期フォローアップ拠点病院のモデルネットワークからデータを収集し、得られた情報についてデータベースを構築し、二次がんの発症率や危険因子などの解析をすすめることを目的とした。

5) 小児がんの長期フォローアップの指針に関する検証

これまでに策定された長期フォローアップ・ガイドラインによる5段階6リスクレベル設定（JPLSG委員会）の有用性を、拠点病院ネットワークモデル内で検証することを研究目的の一つとした。

また患者・医療者の小児がん治療情報共有を目的として、長期フォローアップ手帳が試作された。小児がん長期生存者に対する手帳の配布と利用状況調査を行い、こうした長期フォローアップのためのツールの利用法と有用性を検証することを目指した。

3. 小児がん長期フォローアップセンター構想について

以上のような研究、検証の結果をまとめて、新規発症の捕捉から長期経過中の有害事象まで、シームレスに小児がんのフォローアップ情報を収集、解析する情報センターとして、「小児がん長期フォローアップ情報センター」の概略構想を提言することを、本課題の最も重要な目標の一つと位置づけた。長期フォローアップセンターの持つ機

能として、情報の保管、集計のみならず、これらの情報を中央管理、発信することにより、小児がん治療の均てん化や臨床の統括にまで及ぶ様々な機能が期待される。長期フォローアップレベルの妥当性検証の様に、情報ネットワークを利用した臨床研究と、その結果のフィードバックも情報センターの重要な機能の一つと成り得るものと考えられる。本研究課題では、こうした長期フォローアップセンターの機能や役割について具体的に検証する目的で、研究班の中で構築されたモデルネットワークを利用した臨床研究の遂行も試みられた。

加えて、これらの情報を患者家族や治療担当者への還元などを行うシステムの開発も医療サービス向上の観点から重要と考えられる。こうした多彩な機能を盛り込んだ「長期フォローアップセンター」構想に関する提言をまとめることを目指した。

平成22年度から24年度において、これらの目標に沿って、小児がんの登録、長期フォローアップに関する研究が進められた。

B. 研究方法

【平成22・23年度】

1. 小児がん登録に関する研究

1) 小児がん全数登録システムの稼動と整備

満20才未満の小児がん症例を対象とする日本小児がん学会の全国的なオンライン登録システムを稼動させた。平成22年度までの地域別の小児人口と登録数を算出し、死亡登録例は人口動態死亡票などと照合し、地域別に登録データを検討した。

同システムにおける登録作業や登録データのクリーニング作業と並行して、登録における問題点を抽出し、多診療科に跨がる小児がんの登録について問題点を検証した。これにより登録率の向上を図り、登録システムの合理化を検討した。

2) 関連学会の登録との連携モデルの検討

関連領域の学会の中で最も確立された小児がん登録を稼働中の日本小児外科学会悪性腫瘍委員会登録について、現状を調査し、展開の方向性や日本小児がん学会全数把握登録との連携の可能性について検討した。

3) 地域がん登録との連携

大阪、千葉など、地域がん登録と小児がん登録を連携させた地域モデルで小児がん症例の登録を行い、feasibilityや問題点を検証した。全国的な展開を視野に入れ、理想的な連携モデルについて地域性を考慮しつつ、検討を開始した。

2. 長期フォローアップに関する研究

1) 長期フォローアップ (FU) 体制整備 ;

長期 FU 拠点病院によるモデル
ネットワークの整備

平成 19-21 年度がん臨床研究事業「小児がん治療患者の長期 FU とその体制整備に関する研究」(代表研究者: 藤本純一郎 国立成育医療研究センター) によって構築された 16 施設の小児がん長期 FU 拠点モデル病院ネットワークにおけるフォローアップ症例の蓄積状況を予備的に調査し、今後の疫学調査の実施可能性の観点からより地域の小児がん症例をカバーできる形で拠点病院ネットワークを再構築した。

2) 晩期合併症調査

ネットワーク内で「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」を準備した。平成 22 年度にはフォローアップ手帳の小児がん生存者への配布を開始し、手帳の臨床的、社会的効果について調査票の作成を行った。平成 23 年度にはこれらの調査結果につき検討した。

【平成 24 年度】

1. 小児がん登録に関する研究

1) 小児がん全数登録システムの稼働と整備

満 20 才未満の小児がん症例を対象とする日本小児がん学会の全国的なオンライン登録システムを登録モデルとして継続的に稼働・運用を行なった。登録データはさらにデータクリーニングの過程を経てデータベース化された。登録作業や登録データのクリーニング作業と並行して、登録事業やデータベース構築、さらにこれらを含めた情報センター機能における問題点を検証した。こうした検証結果に基づいて、登録システムの改良作業が行なわれた。これにより登録率の向上が図られ、さらなる登録システムの合理化が検討された。

一方で、毎年度毎に更新された登録データの集計、解析が行なわれ、各がん種の登録数が地域別に算出された。平成 24 年度には平成 23 年度までの地域別の小児人口と登録数を算出し、死亡登録例は人口動態死亡票などと照合し、地域別に登録データを検討した。

2) 関連学会登録との連携

関連領域の学会の中で最も確立された小

児がん登録を稼働中の日本小児外科学会悪性腫瘍委員会登録について、現状を調査し、展開の方向性や日本小児がん学会全数把握登録との連携の可能性について今年度も引き続き検討した。

3) 地域がん登録との連携

大阪、千葉など、地域がん登録と小児がん登録を連携させた地域モデルで小児がん症例の登録を行い、feasibilityや問題点を検証した。特に今年度は、行政との連携や、広域性をもって長期フォローアップとの連結する登録システムについて検討が進められた。将来的な全国的展開を視野に入れ、理想的な地域がん登録と小児がん登録の連携モデルについて、地域性をも考慮しつつ、検討がなされた。

2. 長期フォローアップに関する研究

1) 長期フォローアップ拠点的病院によるモデルネットワークの維持と整備

本研究班でこれまでに構築・維持されてきた16施設の小児がん長期フォローアップ拠点的病院によるモデルネットワークに関して、その維持と整備を今年度も継続的に行ない、これらのネットワークを通じて長期フォローアップデータの収集を行なった。このネットワークの維持業務自体が、長期フォローアップのための情報センターの中心的機能の一つであるという考え方で、ネットワーク維持に関わる労力や経済的負担、問題点などにつき、検証した。

2) 二次がん発症に関する疫学調査

本邦小児がんの二次がんに関する累積発生率と二次がん症例の特徴を解明することを目的として、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が行なわ

れた。

研究参加の長期フォローアップの拠点的16施設で対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、全症例の一次調査を行いコホートデータベースを構築した。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し、二次がん症例のケースシリーズ研究を計画した。その後累積発生率と標準化罹患比が算出された。本調査研究の対象は、研究参加施設で小児がんと診断または治療された症例で、下記の全てに該当するものとした。

- ①1980年～2009年に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
- ③最終観察日がカルテ等で明確に判明している症例

16施設のネットワーク内で昨年度からの一次調査により12,000例あまりの小児がん生存例が抽出された。これらは小児血液腫瘍および小児固形悪性腫瘍の双方の症例が含まれる。一次調査の結果を基に今年度は二次調査と、データクリーニング作業が進められた。現在までに12,123例のデータについて中間解析がなされた。解析では原発並びに二次がんの種類、累積発症率、各治療におけるリスク因子の統計的算定などが行なわれた。

3) 晩期合併症に関する調査とフォローアップ強度の検証研究

同様に上記の拠点的病院によるモデルネットワークにおいて、小児血液腫瘍および小児固形悪性腫瘍双方の症例を対象として、治療後の二次がん以外の有害事象も含めた晩期合併症調査を開始した。日本小児リンパ腫研究グループ(JPLSG)の長期フォロ

ーアップ委員会の作成した5段階の長期フォローアップレベル指針を基にして、固形悪性腫瘍まで拡大した小児がん全体のフォローアップ基準案がすでに策定されている。この中で、フォローアップ強度を

- レベル1：一般的健康管理群
- レベル2：経過観察群
- レベル3：標準的フォローアップ群
- レベル4：今日かフォローアップ群
- レベル5：要介入群

の5段階のレベルに大別し、各々のレベルでの通院や検査の間隔、内容に関する指針が提言されている。今年度は、ネットワーク全体に呼び掛けて、各フォローアップ強度レベルでの治療的介入の頻度を調べ、これらのレベルに対するフォローアップ・ガイドラインの妥当性を検証した。併せてリスク因子に関するロジスティック分析などの統計学的手法を用いて計算した。

3. 「長期フォローアップセンター」の企画構想に関する検討

上記のような小児がん登録ならびに小児がん長期フォローアップに関する様々な角度からの検討結果を基にして、長期フォローアップ情報を統括する「長期フォローアップセンター」のあるべき姿について分担研究者全員から意見をまとめて総括した。本研究班における様々な活動の多くはそのまま長期フォローアップセンターが機能として担うべきものであり、各々の研究を遂行した視点から、センターの在り方に関する基本的な事項が提言された。

【倫理的配慮】

小児がん患者の登録事業は疫学研究的倫

理指針と個人情報保護法を遵守し、特定非営利活動法人日本小児がん学会の臨床研究審査委員会の承認を受けている。個人情報に関しては、長期FUの段階では患者本人の十分なインフォームドコンセントを得た上で行う。登録情報のうち個人識別情報は、重複登録の確認作業にのみ使用し、以後は連結可能匿名化し、コード番号で追跡調査を行う。個人識別情報を除いたデータはオンラインにて継続的に登録可能とし、アクセス権を持つ登録医のみが随時経過を記入、閲覧できるシステムとする。

現行の全数把握をめざした登録システムは、個人識別情報を最小限にしているため、登録段階では必ずしもインフォームドコンセント取得を行わず、登録の情報を開示し、各施設の施設長の承認のもとに実施する。登録情報のうち個人識別情報は、重複登録の確認作業にのみ使用し、以後は連結可能匿名化し、コード番号で追跡調査を行う。個人識別情報を除いたデータはオンラインにて継続的に登録可能とし、アクセス権を持つ登録医のみが随時経過を記入、閲覧できるシステムとする。また、将来的にフォローアップなどのためのデータの二次利用を行なう場合には、研究施設ならびに当該施設における必要な倫理審査を受けた上で行なうものとした。

長期フォローアップに関する研究は疫学研究に該当するため、疫学研究に係る倫理指針を遵守して行う。すでにカルテに記載された情報、すなわち既存試料の提供にあたるため、必ずしも同意取得の必要はないと判断するが、各施設における指針適応状況に応じて柔軟に対応する。すなわち①小児がん経験者における二次がん発症に関す

る研究、②小児がん経験者における晩期合併症の発生に関する研究、③長期 FU プログラムへの参加に関する研究などの研究計画の遂行にあたっては、順次倫理審査を受け承認のもとに実施された。

また、研究実施をホームページなどに掲載し情報公開を徹底して行うとともに、情報提供を提供できることを明確にする。

C. 研究結果

1. 小児がん登録について

1) 小児がん全数登録システムの稼動と整備

研究班初年度の平成22年度末の時点で、小児固形悪性腫瘍の登録数は、2008年分が合計723例（男児343例、女児380例）、2009年分が合計774例（男児383例、女児381例）であった。本登録システムは悉皆性を目指して個々の症例における個人情報取得を最低限とし、インフォームドコンセントなど登録の障壁を低くするように構築されている。このために予後情報との連携など新たな情報利用には制限があり、登録内容は検討課題として指摘された。その一方で、年間100例程度の脳脊髄腫瘍や骨・軟部腫瘍、さらに50～70例程度の網膜芽細胞腫も登録例に含まれて入るが、多くは化学療法を行った小児科からの登録であり、脳外科、整形外科、眼科などを巻き込んだ登録の悉皆性の担保と検証が大きな課題と考えられた。

研究班2年目の平成23年度には登録症例は一挙に増加し、従来にない高い悉皆性をもった小児がん登録となった。その後も漸次登録データが更新され、2008年から2010年に発症した症例の登録データの集計結果

は、平成23年度報告書作成の時点で、小児悪性腫瘍の登録数は、2008年分が合計1933例（血液腫瘍1116例、固形腫瘍817例）、2009年分が合計1959例（血液腫瘍1081例、固形腫瘍878例）、2010年分が合計1862例（血液腫瘍1074例、固形腫瘍788例）であった。これを欧米の小児がん発生数に基づいた推定発症数と比較すると、固形腫瘍のうち神経芽細胞腫の81.8%、腎腫瘍の70.0%が登録されているものと推計された。一方で、従来、小児がん学会との結びつきが低く登録の悉皆性が疑問視されていた脳腫瘍、網膜芽細胞腫の登録率はそれぞれ74.4%、98.3%とされ、一応の評価が得られた。

最終年度の平成24年度には、前年度に引き続いて日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録システムを運用、改良した。24年度は学会組織の改編を受け、新たな登録事業の進め方について、日本小児血液・がん学会臨床研究倫理審査委員会に改訂事業計画書「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」を提出した。この計画書は同委員会の倫理審査を経て承認された。これに伴って従来は別システムであった血液腫瘍、固形腫瘍の登録を一元化した新たなオンラインシステムが開発され、運用が開始された。

さらにデータが更新された2012年10月までの登録例数をみると、2008年は固形腫瘍897例、造血器腫瘍1155例、2009年は固形腫瘍972例、造血器腫瘍1125例、2010年は固形腫瘍937例、造血器腫瘍1129例、2011年は固形腫瘍904例、造血器腫瘍898

例（2013年1月30日の時点）になった。概ね安定して毎年2,000例規模の症例が登録されており、実数、登録率とも本邦で報告・公開される他の小児がん登録の実績を明らかに上回った。最新の2011年診断症例に関しては、疾患別症例数、男女別集計、基礎疾患の有無、発病形式、年齢分布、地域分布などにつき集計、解析が年度末に向けて進められており、解析結果は日本小児血液・がん学会総会において報告、承認された後に公開される予定である。

本研究班の3年間における登録システムの検証と改良システムの開発により、研究モデル登録として用いて来た現日本小児血液・がん学会全数把握登録システムは本邦で随一の高い登録率を達成した。

関連領域を巻き込んだ登録の悉皆性の担保と検証はやはり大きな課題と考えられた。また、上記も含めた他学会の登録との連携や、地域がん登録との連携の模索が重要と考えられた。

2) 関連学会の登録との連携モデルの検討

研究初年度は九州地区における登録の実際が調査された。同地区では、発症の概数を把握するための一次登録と、症例の詳細を把握するための二次登録と2回のステップをとっており、このうち日本小児がん学会の全数把握web登録を一次登録と連携させることに成功した。さらに、今年度の調査研究として、日本外科学会傘下の学会で構築が進められているNational Clinical Databaseについても検討された。全国の手術症例を悉皆的にデータベース化しようと

する試みであり。関連領域には及んでいないが、将来的に小児がん登録とも連携させることにより登録の悉皆性の検証や担保に有効である可能性が示唆された。

九州地域においては平成23年度、24年度と継続的に登録連携が行なわれた。その結果、登録現場における検証では登録業務の効率化と登録作業の負担軽減を達成し得た。また一次登録データの共通化に伴う個人情報保護やセキュリティ上の問題もみられなかった。

3) 地域がん登録との連携

地域がん登録のモデルとして、本研究班では千葉県と大阪府における連携のモデルを中心に検討された。

大阪では年間220例の登録があり、院内がん登録が自治体における公的要件となっており、これが登録率の上昇を担保している。登録は大阪府小児がん登録推進委員会を中心に進められ、大阪府のがん登録室には医師会を経たルートと直接登録されるルートにより登録情報が集積される。大阪府がん登録では小児がん全数把握の項目も包括する方向で体制整備が進んでおり、これらは全数登録における一次情報をフィードバックして詳細な二次情報を記入して返信する方法が工夫されている。さらに大阪府ではインフラとして住民基本ネットワークによる番号制が導入されており、こうした登録の流れを可能にしていることが報告された。このように院内がん登録を基盤として、その情報を小児がん登録へまわすことにより、登録体制の公的整備とあいまって、高い登録率が維持されている。大阪府がん登録では、2011年より小児がん全数把握

登録の項目を収集・登録するための体制を構築した（大阪府がん登録モデル）。しかしながら、2011年12月に日本小児血液・がん学会が運用する小児がん全数把握登録システムの大幅な改修が行われたため、これまでの小児がん全数把握登録票の届出手順では内容が不十分であり、大阪府がん登録における小児がん全数把握登録項目の収集が不可能となった。そこで、小児がん全数把握登録システムが適宜改修されることを踏まえ、大阪府がん登録モデルの運用方法が検討された。運用の骨子は

- ① 年度当初の医療機関への届出依頼に合わせて、小児がん全数把握登録システムの確認と届出手順書の改訂・送付
- ② 大阪府がん診療連携協議会の小児・AYA 部会などで届出の周知と届出手順の説明

が中心になっており、同モデルの試験的運用・検証が進められた。

一方、千葉県においては千葉県がんセンターの地域がん登録を核に、全数把握登録に基づいた院内がん登録情報を地域がん登録に提供するモデルを仮設し、今年度、登録システムの開発をほぼ完成した。さらに、地域がん登録データベースに加えて予後情報データベースを構築し、院内登録からリンク ID による照会で予後情報を送るモデルを考案中である。千葉県においても My Number という番号制度の法制化が検討されており、これにより発症から長期フォローまで一貫した登録制度の構築が可能であると指摘された。一方において、転居や複数の自治体に跨って治療を受けることの多い首都圏において、こうした地域がん登録

と連携させた小児がん登録に限界があることも指摘された。首都圏を構成する立地の特異性から、平成24年度には、広域をカバーし、長期フォローアップ情報まで集積するような地域がん登録と小児がん登録の連動モデルが開発された。

全国的な視点で地域がん登録の検討も行われ、全国で地域がん登録がカバーする範囲が人口の6～7割程度であり、首都圏ではさらにカバー率が低下することから、地域がん登録にも限界があることが指摘された。小児がん登録は独自性が強く、登録率の向上には法的整備が必要であり、その基盤造りに向けて先進諸外国の登録制度などを今後、詳細に研究する必要性も指摘された。

これらの問題点について、欧米での取り組みについても調査が進められた。

2. 長期フォローアップ

1) 長期フォローアップ体制整備；

拠点病院によるモデルネットワークの整備・運用

本研究班では、小児がん長期フォローアップに関する拠点病院16施設が参加したモデル・ネットワークが構築・運用された。ネットワーク内では、二次がんはじめ有害事象のデータ収集や、長期フォローアップ・レベル設定の妥当性評価などが行なわれた。長期フォローアップ情報の収集は研究班初年度より3年間にわたって遂行され、現在もデータの収集は続いている。本研究班のデータセンターである国立成育医療研究センターのグループが、一次調査データ、二次調査データの収集と、ネットワ

ーク各施設への問合せ、データ・クリーニング、さらに長期フォローアップデータベースの構築などの役割を果たした。こうした作業を検証すると、データの管理、保管、さらに漸次増加してゆく新たなフォローアップ情報の更新をする情報センターは、ネットワークの有効活用に必須であるものと思われた。情報センターはさらに、ネットワークへ情報をフィードバックし、長期フォローアップのプロトコルを改訂するなど、ネットワーク全体の機能をもコントロールして、多彩な機能を持ちうることが実証された。長期フォローアップ情報の更新には継続性が必要であり、情報センターは恒常的な設置が求められた。

2) 長期フォローアップ手帳の利用

昨期までの研究班において準備された小児がん長期フォローアップ手帳の初版を本研究班で完成し、平成 22 年度より一部の施設で配布が開始された。これに伴い、これら患者啓蒙的な活動の社会的コンプライアンスを検討する目的で、平成 23 年度に調査が行なわれた。手帳には小児がんに関する長期フォローアップ情報が記入されており、利用した患者、これを診療補助に用いた医師の間では好評であったが、定量的、統計学的な評価には至らなかった。

これを携帯用端末に載せた商業用の医療情報システムが経済産業省の研究班により開発された。デジタル化によりさらに今後の展開を期待しうるものと考えられた。

3) 二次がん調査

二次調査のデータ解析が開始された平成 22 年度には上記のモデルネットワークい

において 16 病院で 10,855 例の小児がん症例がの情報が収集された。このうち二次がんは 160 例に観察された。この時点で概算ではわが国における二次がん発症率は 1.5% と推計されたが、二次がんによる死亡例のデータがこれに上乗せされて、二次がんの発症率はさらに高まる可能性が考えられた。二次がんの種類としては急性骨髄性白血病が 38 例と最も多く、脳腫瘍 28 例、骨軟部腫瘍 22 例、骨随意形成症候群 19 例、甲状腺腫瘍 17 例がこれに続いた。また、成人型の癌も総計で 22 例に見られた。

長期フォローアップデータを更新した平成 24 年度の解析では、研究参加の 16 施設で対象期間に小児がんを診断・治療された症例で二ヶ月以上生存していたのは 12,123 例で、女性の割合は 43.6%、診断時年齢の平均は 5.7 歳、原発がんの種類は血液がん 53.2%、脳腫瘍 6.3%、網膜芽細胞腫 2.2%、固形腫瘍 30.1%、LCH 2.4%、その他 5.7%であった。調査の時点で既に死亡していた症例は 28.0%で、最終転帰不明が 4.8%含まれていた。受けた治療内容としては放射線治療の割合は 40.2%、自家移植 9.1%、同種移植 16.9%であった。

このコホート集団で、二次がんを発症したのは 181 例(1.5%)であった。二次がん累積発症割合は、診断後 10 年で 1.4% (95%CI, 1.1-1.6%)、20 年で 3.0% (同 2.4-3.6%)、30 年で 8.1% (同 4.7-12.8%)であった。二次がん分類が判明した 171 例の内訳は AML 39 例、MDS 17 例、ALL/リンパ腫 14 例、脳腫瘍 33 例、骨軟部腫瘍 22 例、甲状

腺癌 15 例、成人型癌 8 例、口腔癌 4 例、神経鞘腫 2 例、その他であった。

原発がんと二次がんとの関係は、原発がんが血液がんの 87 例では血液がん 36%と脳腫瘍 30%が最も多く、原発がんが固形腫瘍 42 例の場合 50%が血液がん、20%が成人型癌であった。原発がんが網膜芽細胞腫の 9 例中 7 例は骨軟部腫瘍、原発がんが脳腫瘍の 6 例中 3 例は二次がんも脳腫瘍で、LCH4 例の二次がんの 3 例は血液がんであった。

二次がんまでの発症期間中央値は、血液がんが原発がん後 39 ヶ月と最も短く、骨軟部腫瘍 98 ヶ月、脳腫瘍 138 ヶ月、甲状腺癌/口腔癌/神経鞘腫は 150 ヶ月、成人型癌 178 ヶ月の順であった。二次がん発症年齢中央値は、血液がんが 10 歳と最も若く、骨軟部腫瘍 12.5 歳、口腔癌/神経鞘腫は 19 歳、脳腫瘍 20.5 歳、甲状腺癌/成人型癌 22.5 歳の順であった。二次がん発症後の予後は、血影がんが最も不良で、10 年生存割合が 38%、脳腫瘍 48%、骨軟部腫瘍 60%、成人型癌と甲状腺/口腔癌は 80%以上が長期生存していた。

二次がん発症に関して Cox 回帰分析を行ったところ、原疾患としては網膜芽細胞腫のハザード比(HR)2.91(95%CI, 1.15-7.35)、化学療法 HR9.50(同 1.31-69.0)、放射線治療 HR1.57(同 1.09-2.28)、自家移植 HR 2.18(同 1.31-3.64)、同種移植 HR2.55(同 1.64-3.94)などが有意のリスク因子であった。その他、がん種の中で、「その他」に分

類された稀少がんのハザード比が高く計算され、治療プロトコルの確立しないがん種で有効性の確立されていない強化治療が選択されて二次がんのリスクを高めている可能性が指摘された。

4) 晩期合併症 (国立成育医療研究センター)

施設独自のフォローアップモデルとして国立成育医療研究センターにおける長期フォローアップの現状が報告された。同センターでは開院以来 7 年間で固形悪性腫瘍 146 例、白血病・リンパ腫 108 例、脳腫瘍 74 例など型 357 例の小児がんの初診例があり、うち 58 例では超大量化学療法が行われた。血液腫瘍では長期の合併症が比較的均一であるのに対して、固形悪性腫瘍や脳腫瘍では、内分泌合併症、身体的合併症、神経学的合併症など多彩な病態を呈し、フォローアップを行う施設に高度に総合的かつ専門的な医療レベルが求められることが指摘された。

5) 長期フォローアップ・レベル設定の妥当性に関する検証とリスク因子

上記のモデル・ネットワークの中で、長期フォローアップ・ガイドラインの 5 段階のフォローアップ強度レベルの妥当性に関する検討が開始された。現時点でデータの収集された 300 例の中間解析結果では、治療を要する晩期合併症の発症率はレベル 1 では 0%、レベル 2 では 15%、レベル 3 では 37%、レベル 4 では 72%とされた。(レベル 5 は治療介入を要するレベルと定義されている)

また、リスク因子としてオッズ比をみると、脳腫瘍が 65.4 であった他、がん種では骨軟部腫瘍が 10.4、治療手技では同種骨髄移植が 10.9 と高い値を示した。

3. 長期フォローアップ情報センター構想に関する検討

小児がんの登録や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、中核機関に恒常的な登録機関や長期フォローアップセンターを設置して、小児がん患者全数把握、フォローアップの統括とともに、情報の集積や発信を集約的に行う体制が答申された。

小児がんの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、問題となっていることが本研究でも明らかにされた。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ことが指摘された。

さらに長期フォローアップセンターを設置し、そこでの小児がん経験者のフォローにおいては、あらためてインフォームドコンセントを取得したうえで、実名による追跡を行うことが現実的であると考えられた。長期フォローアップセンターでは、本研究で行なわれた様な小児がん発症の悉皆的把握から、長期フォローアップまでシームレスな情報の管理を継続的に行なうべきものであることが指摘された。

長期フォローアップ情報センターの機能は、長期フォローアップ情報の継続的な収

集・更新、データベースの構築と解析のみに留まらず、ネットワーク内での臨床研究機能や、フォローアップの妥当性の検証、それによるフォローアップ・プロトコルの改訂など多岐にわたることが本研究班で示された。ある意味でセンターはネットワークにおける長期フォローアップを、情報のフィードバックにより統括する機能をも有することが示唆された。

また、地理的に広域をカバーし、また恒常的に長い期間の情報を取り扱うものである必要があることも指摘された。

加えて、本研究班で作成された長期フォローアップ手帳のデジタル化などの医療情報サービス、患者や医療者への情報発信の機能をも持ちうることを示された。

D. 考察

1. 研究の背景と骨子

本研究班の登録データから推定される、本邦における小児がんの新規発症は年間 2000～2500 例程度と推計される。今日では小児がんの約 7 割を越える症例で長期生存が期待されるものと考えられており、上記推計数を勘案すれば、小児がん治療後の長期生存者は毎年 1400～1800 例程度のペースで増加し、累積してゆくことが考えられる。小児がんは成人癌に比して稀少な疾患であるが、原疾患や治療により様々な潜在的な問題を抱えた長期生存者を考慮すると、無視出来ない数の罹患者に対する医療支援を要することになる。このため、新規の小児がん発症を悉皆的に捕捉し、これに基づいて治療後の生涯性の有害事象のフォローアップの体制を構築し、発症から二次がん、

晩期合併症まで人口ベースで把握することは極めて重要なことと考えられる。このような背景から、本研究班では、小児がん登録と、小児がん生存者の長期フォローアップの2つの大きな課題を中心に研究してきた。これらはたがいに独立したものではなく、新規発症の捕捉から、合併症などの長期フォローアップ情報がデータベースとして構築されてゆくべきものであると思われる。

2. 小児がん登録

本研究班における悉皆的小児がん登録の検討は、このような観点に立っている。本研究により全国規模のオンライン小児がん登録システムが改良を加えながら運用されてきた。本研究のモデルシステムとして、日本小児血液・がん学会を中心に従来にない高い悉皆性をもった小児がん登録が現時点においても進められている。2011年3月の原子力発電所事故後の周辺各地域の小児がん発症頻度に関しても、国内では最も信頼性の高いデータが収集されつつある。また小児がん学会登録と地域がん登録や関連学会の登録等との連動が地域的に開始され、施設の負担軽減、登録精度上昇に貢献している。小児がん登録の悉皆性の担保や検証は重大な課題である。歴史的にこれまで本邦で試みられた諸種の小児がん登録では登録率が低く、人口対発症率の把握は不可能であった。悉皆性の担保・検証の目的で、日本小児がん学会全数登録のデータベースを他の登録システムと連携させることが必要と考えられる。本研究班においては地域がん登録や関連の学会登録の多くの専門家が参加して、それぞれの登録システムと小児がん登録の連携モデルが検討された。地

域がん登録を考える際に、成人癌と小児がんの頻度の違いが両者の登録の意義を全く別のものとしている。即ち稀少疾患である小児がん登録の主目的は人口対発症率の把握であるが、これは頻度の高い成人癌の地域がん登録の目的とは異なる。成人癌における地域がん登録のカバーは人口の6-7割であり、悉皆性がないことが本研究班でも指摘された。従って単なる異なるシステムの連携モデルを医療情報工学の視点から提唱するだけでは問題は解決せず、登録率の向上を図るための法的整備に対する提言など、併せて検討してゆく必要があるものと思われた。

しかしながら現実的には、小児がん登録の悉皆性を求めると、個人情報扱いなどの倫理的、事務的なハードルをできるだけ低く企画する必要がある。その場合、長期フォローアップ情報との連携は非常に難しくなる。詳細な個人情報を求めない全数把握のための第一次の登録データをもとに、どこかの時点で連結可能で長期フォローアップ情報を包括しうるデータベースへ、データの連結が必要になるものと思われた。

3. 二次がん調査

本研究班では全国を網羅した小児がん治療の16の拠点的施設において二次がん発症調査が行なわれ、平成23年度の一次調査の予備的集計では10,000例規模の母集団で約1.5%の二次がん発症率が算定された。平成24年度はさらに一次調査のデータクリーニング作業とより詳細な二次調査が行なわれて、重複症例のチェックや診断情報の確定作業が進められ、正確な発症率ならびに二次がんの発症背景、臨床像などが明

らかにされつつある。それによれば小児がん長期生存者の二次がん累積発症率は治療後 10 年では 1.5% 程度であるが、治療後 20 年では 5% に近づき、さらに所謂がん年齢になる治療後 30 年では 10% に近づくことが明らかにされた。これらの集計対象とされている症例は各施設でフォローアップされている長期生存例が中心になっており、治療後比較的早い時期に二次がんを発症して死亡した症例がどの程度この集計から漏れているかについては、今後、さらに確認を要するものと思われる。研究の進行により、二次がん発症率はさらに高い数字になる可能性は否定できない。こうした数字は本邦初の全国規模の二次がん調査の結果として重大な意義をもつものと思われる。同時に、詳細な調査や前向きなデータの収集により、数値は刻々と変化するため、今後も継続的にデータベースの更新と解析を行なうことが必要であると考えられた。

4. 長期フォローアップ情報の利用

本研究班の研究の一環として、長期フォローアップを受ける患者の啓蒙と医療情報の円滑な利用を目的とした「長期フォローアップ手帳」の配布・利用が開始された。米国などでみられる同様の手帳は、携行の便利を狙ってよりコンパクトで簡便に作られているが、一方でカバーする情報は制限される。医療システムの違いなどもあり、両者の優劣は一概に比較はできないものと思われる。調査結果として、患者側にも医療者側にも概ね好評であったが、まだ十分にこの手帳をツールとして活用し得ているかどうかは疑問が残る。その一方で、こうした患者サービスは将来的には需要が増し

てゆくものと考えられる。本研究とはほぼ同期間に経済産業省の研究助成を得て長期フォローアップ手帳をデジタル化して携帯用端末に載せるソフトウェアが開発された。今後、こうした医療情報利用ツールは商業ベースで普及してゆく可能性も考えられる。

昨期までの研究班より継続して、個々の小児がん生存者が自らの治療情報を持つことを重要とする考え方を支持しており、よりよい医療や長期フォローアップが提供されるために、これらの情報を委託的に管理し、多くの情報と併せて集計・解析を行い、それら解析情報を併せて小児がん生存者や医療者に還元する機能をもった「長期フォローアップ情報センター」の構築が提案された。この情報センターに関しては、本研究班での企画構想の検討のなかで、公的資金により運用される恒常的機関として、全国を広域にカバーすることが提案されている。そうした機関が開設されたと仮定して、商業ベースの医療情報サービスとどのような形で両立が可能かは今後の検討課題であるが、発展性が多いに期待出来る医療サービスの新たな形であると考えられる。

5. 長期フォローアップ・プロトコールの統括

本研究班では長期フォローアップレベル設定の妥当性検証を拠点的病院モデルネットワーク全体に拡大して、検証する試みが開始され、preliminary なデータが収集された。このようなネットワーク機能の管理は、本研究班で提唱してきた長期フォローアップセンターの重要な機能の一つと考えられ、この検証作業は次年度以降も、長期フォローアップセンターのモデル機能の検