

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
平成25年度 総括研究報告書

**小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関する
長期フォローアップシステムの整備に関する研究**

課題番号 : H25 - がん臨床 - 一般 - 003

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 希少疾患でありながらがん治療により現在では約7割の症例が長期生存になると言われる小児がんで、本邦の人口ベースによる小児がん発生動態ならびに二次がんをはじめとする治療後晩期の合併症の把握は重要な課題であり、平成22年度からの昨期の研究班において、はじめて preliminary な中間解析結果が報告された。本研究課題では、小児がんの新規発症の悉皆的捕捉から二次がんなど晩期合併症にいたる長期フォローアップ情報をシームレスに管理、解析する方法について、仮想的な長期フォローアップ情報センターを研究班で分担して運用し、検証・検討を行った。昨期の研究班で集積したデータの継続的更新とクリーニングを加えてより詳細な解析を行い、小児がん発生動態、二次がんなど晩期合併症の解析結果を更新した。研究モデルとして日本小児血液・がん学会のオンライン登録システムを継続的に運用した結果、本邦で年間2,100例前後の新規発症小児がん症例が捕捉された。高い捕捉率を維持するために院内がん登録と連携した大阪府のシステム、広域地域がん登録と連携した千葉県登録システムの開発や、日本小児外科学会との学会連携による登録作業効率化などが進められた。また民間の医療情報管理企業と連携した長期フォローアップ情報の利用、患者家族へのフィードバックについても検討された。二次がんに関しては、データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例中、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍6.7%などが多かった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%($\pm 0.2\%$)、20年で3.9%($\pm 0.5\%$)、30年で8.1%($\pm 1.5\%$)で、内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。危険因子の統計学的検索で、網膜芽細胞腫、骨軟部肉腫、同種移植などが有意の予後予測因子として示唆された。二次がん以外の合併症に関しては1,237例につき中間解析が行なわれ、晩期合併症として内分泌疾患が20.4%と最も多く、骨筋肉障害がこれに次ぐことが明らかにされた。予測晩期合併症の確率と治療終了時のフォローアップレベル判定の関係を検討した結果、予測晩期合併症の確率(中央値)はレベル1で0.21、レベル2で0.20、レベル3で0.36、レベル4で0.61、レベル5Aでは、0.39であった($r=0.64$, $p<0.001$)。結論として、小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する体制とそれを管理する恒常的な長期フォローアップ情報センターの構築が必要と考えられた。これにより本邦の小児がん発生動態の把握、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

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：愛媛県立中央病院 小児医療セン
ター センター長

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

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

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

池田 均：独協医科大学越谷病院
小児外科 教授

小林 良二：札幌北病院 小児科 部長

笹原 洋二：東北大学 小児科 講師

妻島 秀雄：日本大学 小児科 教授

気賀尺 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 地域医療推進講座
(小児科)助教

足立 壮一：京都大学 血液腫瘍学 教授

A. 研究目的

1. 本研究の背景

平成22年度より前年度までの「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(H22-がん臨床-一般-040、研究代表者：黒田 達夫)」において、小児がん登録の問題と、小児がん生存者の長期フォローアップの問題が検討された。欧米先進国においては小児がんの発生数はほぼ人口ベースで把握されているが、本邦においてはこれまで人工ベースの小児がん発症数に関する正確な情報が得られていなかった。本邦では地理的理由や国民性から小児がん治療機関の集約化が困難な現状があり、正確な死亡動向も把握できておらず、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。成人癌の領域では地域拠点病院を中心とした院内登録の推進により、腫瘍発生動態は相当正確に把握が可能であるが、成人癌に比較して遥かに発症数の少ない小児がんでは可及的に悉皆性の高い登録システムを運用しなければ、腫瘍発生動態の把握には至らない。研究班の調査の中でも、地域がん登録が捕捉している症例は拠点病院で治療された症例に限定され、悉皆性には限界があることが指摘された。小児

がん領域では複数の登録システムが稼働しているが、個々の登録システムの捕捉率は十分満足できるものではなく、登録作業も排他的で非効率なものであった。平成 21 年より日本小児がん学会では小児固形悪性腫瘍の全数把握のためのオンライン登録を開始し、高い登録率が見込まれているが、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る。そこで研究班では日本小児血液・がん学会のオンライン登録システムをモデルシステムとして、関連学会やモデル地区における地域がん登録システムと、この小児がん登録システムの連携運用法を模索、検証することにより、本邦における新規発症小児がん症例の推定概ね 8 割を超える捕捉率を達成した。

本来的には、発症時に捕捉・登録された症例の情報が長期フォローアップ情報がリンクして追加されれば、極めて円滑かつシームレスに、小児がんの発症から晩期合併症までの臨床情報が把握され、データベースの構築ができる。このデータベースの解析から、二次がんや他の小児がん生存者の晩期合併症の実態や、危険因子の同定が可能になる。しかしながら、発症時登録の悉皆性をあげて、小児がん発症の動態を性格に把握しようとするれば、登録業務の負担を低減するために個人情報の取り扱いを避け、インフォームドコンセントのハードルを下げる必要がある。一方でインフォームドコンセントを取得して個人情報を扱わなければ長期フォローアップデータは成立しない。この大きな相反する課題をどのように両立するかは解決の難しい重要な問題となっていることが認識された。

そこで本研究課題に先行する昨期の研究班においてはこれらの医療情報の管理を一元化する長期フォローアップセンター構想が提言された。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。長

期フォローアップセンターは、発症時登録から晩期合併症まで全国の小児がん臨床情報を管理するとともに、その解析から適切な長期フォローアップの在り方を情報発信し、長期フォローアップの臨床指針を検証、制御する仮想の機関であり、研究を進める中で、これが経済基盤の安定した公的機関として設置され、継続的に運営される事の必要性が提言された。加えて長期フォローアップに関する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た。2013 年に稼働を始めた小児がん拠点病院、さらに小児がん中核病院の体制の中でこのような機関の整備が望ましいものとされたが、検討すべき具体的な課題も多く、実現には至っていない。

前年度までの「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（H22 - がん臨床 - 一般 - 040、研究代表者：黒田達夫）」研究班の主な成果を具体的にまとめる。

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

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開発、運用し、年間 2,000 例規模の新規発症小児がん症例をデータベース化した。

(2) 地域がん登録、関連学会小児がん登録との連携に関する検討

大阪府がん登録モデルや千葉県地域がんモデルと連携した小児がん登録、ならびにこれと連動した長期フォローアップシステムを開発し、全国展開の問題点を検討した。また、九州地域での日本小児外科学会悪性腫瘍一次登録と上記登録を連動させて、良好な運用を維持した。

(3) 二次がん発症に関する調査

研究参加 16 施設の小児がん経験者 12,123 例中、二次がん発生と考えられた 181 例のデータを収集した。データクリーニングや詳細解析は

今年度の課題となったが、データクリーニング前の初期解析では、二次がんの累積発症率は10年1.4%、20年3.0%、30年8.1%であった。

(4) 長期フォローアップセンター構想の検討

小児がん登録や長期フォローアップについて、小児がんの中核機関・拠点病院構想の枠内で恒常的な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・解析や発信を集約的に行う体制が答申された。

これらの先行研究の成果を踏まえて、平成25年度より本研究班が組織された。単年度の研究機関ではあったが、研究班では昨期研究班の提言に沿って、研究班全体が仮想的長期フォローアップセンターとして諸種の事業を進め、その段階ででてくる様々な問題を検証することを一つの目標とした。まず、新規発症例の登録や関連の登録システムとの連携システムの改良を継続し、より悉皆的な本邦の小児がん発生動態の把握を目指した。

リング、長期フォローアップ情報の更新と二次、三次の確認作業を行い、な集計・分析を行って、より詳細な二次がん情報を得る事を目的とした。この解析により、リスク因子の同定やその統計学的評価が目指された。

同時に小児がん長期生存者における二次がん意外の晩期合併症に関しても、すでに構築された小児がんの拠点病院のネットワークを通して調査を進め、その実態把握から現行の長期フォローアップガイドライン、リスクレベル判定の妥当性を検討することを目的とした。

これら仮想センターにおける情報管理や解析実務の検証から、小児がん生存者の晩期合併症や二次がんに関する長期フォローアップシステムの在り方を検討する事を、本研究班の最終的な目標と位置づけた。

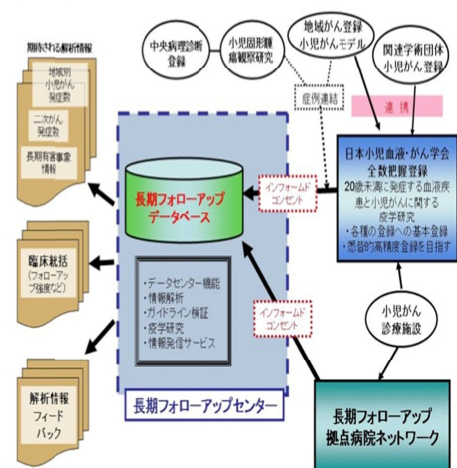
B. 研究方法

1. 小児がん登録と本邦の小児がん発症動態の把握

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、システムの改良を加えつつ継続的に稼働させた。地域別的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。本研究班では2012年(平成24年)までの新規発症小児がん症例の登録を扱ったが、オンライン登録には期間を限定せず、2013年(平成23年)以前の症例の追加登録も行い、これにより更新された登録データに付いての解析結果を本年度解析分として更新した。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

研究概要と小児がん長期フォローアップ・システム



二次がん調査に関しては、昨期に集められた12,123例の臨床情報について、データクリー

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。特に九州地区ではこれまでに本研究モデルの日本小児血液・がん学会登録を一次登録として、これに基づいた二次登録を行う形のシステム運用をしており、今年度も引き続き同様の運用を行って、その効果と問題点を検証した。

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の開発と研究が進んでいる地域を本研究のモデル地域と位置づけて、同地域での小児がん症例の登録に関して、feasibilityや問題点を引き続いて検証した。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、検討を継続した。

2. 長期フォローアップ

1) 長期フォローアップの拠点的病院モデルネットワークの維持・運用

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 17 施設の小児がん長期 FU 拠点的モデル病院ネットワークを、本研究班でも継続的に運用した。ネットワークでは昨期までの研究班で 120,000 例規模の小児がん生存者に関するデータが収集され、データベース化されている。今年度はこれらの症例に対して、さらに重複症例のチェックなどデータ・クリーニング作業をすすめ、データ確認の二次、三次調査とともに新たな長期フォロ

ーアップデータを更新し、最新版のデータベースに基づいた解析を行った。

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症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。上記のネットワークにおける長期フォローアップの拠点的 17 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。その後累積発症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。

1. 1980 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

17 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。本年度は 12,123 例のデータについてデータクリーニングと情報の更新、解析が勧められた。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進め、今年度末の段階における中間解析結果がまとめられた。

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昨期までの研究班で実臨床への応用を開始されている。この中では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、ネットワークの中で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以下のように検証した。

(1) 3施設で1980年1月1日より2009年12月31日に小児がんの経験者を対象に、カルテ調査を行った。検討項目は疾患名、病期、診断日、診断年齢、治療最終日、手術の有無、化学療法(アントラサイクリン系薬剤:ドキシソルピシン(DOX)換算、サイクロフォスファミド(CPM)、プラチナ製剤、デキサメタゾンデキサゾン、放射線照射、造血細胞移植、再発、二次がん、最終観察日、転帰、治療終了の晩期合併症、臓器機能障害、終了時のフォローアップレベル、及び日常生活について調査した。

化学療法の薬剤使用量については、アントラサイクリン系薬剤はドキシソルピシン量として、プラチナ製剤であるカルボプラチン(CBDCA)はシ

スプラチン(CDDP)として換算して記載した。

(2) 長期フォローアップガイドラインのフォローアップレベル分類に従い、治療終了時のフォローアップレベルを判定した。

(3) アウトカムを晩期合併症について判断し分類する。

(4) 性別、現在の年齢、初発時年齢、原疾患(診断病名)、化学療法の内容・放射線療法の種類と線量・造血細胞移植の種類(自家・同種)・手術・再発について、晩期合併症をアウトカムとしてオッズ比を算出した。また晩期合併症のリスクに関する多変量解析も行った。

【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、長期フォローアップ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ようにした。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った。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するとともに、情報提供を提供できることを明確にする。

C . 研究結果

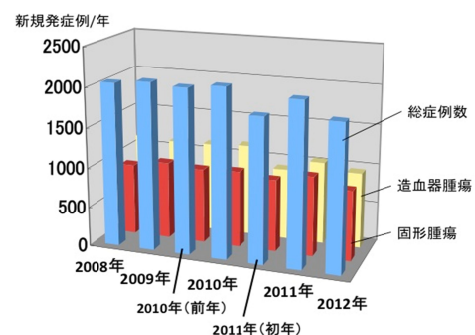
1 . 小児がん登録について

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録を運用し、システムを改良した。今年度より血液腫瘍、固形腫瘍の登録を一元化した新システムを運用し、2013年10月時点で、2010年の固形腫瘍958例、造血器腫瘍1157例、2011年の固形腫瘍1000例、造血器腫瘍1038例、2012年の固形腫瘍876例、造血器腫瘍951例が登録された。集計の終了した2008～2010年までの詳細な登録内容は、地域、年齢、がん種にわけて、日本小児血液・がん学会ホームページ上で公開されている。これをみると、甲状腺癌を包含する「その他のがん」

の症例数は、原子力発電所事故のあった福島県で2008年、2009年の0件が2010年に1件となっている。登録率は昨期研究班よりさらに上昇し、登録症例の集計・疫学的解析を継続した。詳細は今後の解析、確認を待つ。

日本小児血液・がん学会悉皆的小児がん登録 症例数の推移



その後の2011年、2012年登録数を加えて、図に登録例の推移を固形腫瘍、血液腫瘍、総数にわけて示す。2010年の最終登録数はその前年より微増であるが、2011年に関しては初年の登録数に比して、登録2年目の本年では明らかな登録数の増加がみられた。また、本年が登録初年になる2012年の登録数は2011年の初年登録数とほぼ同数であった。登録数がplateauに達している2008年から2010年までの登録数は総数で年間2,100例前後で安定していた。

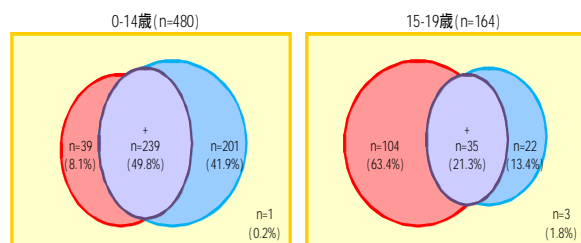
(2) 関連小児がん登録との連携に関する検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。

大阪府がん登録では、小児がん登録の精度向上のため、1)通常院内がん登録からの届出、2)日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心として小児がん全数把握登録項目の届出、3)遡り調査票の届出、の3通りを実地している。そこで、大阪府がん登録に登録された2006～

2008年診断の小児がん患者について、どのくらいのがんが1)~3)のいずれの資料に由来しているのか(資料源のカバー率)を分析した。2)のみの情報で得られた小児がんの割合は、0~14歳では41.9%と高かったが、15~19歳では13.4%と低く(下図)小児がん(15歳未満)における院内がん登録の推進が急務であることが明らかになった。

千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。



関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録が、継続的に本研究のモデルシステムである日本小児血液・がん学会登録一次登録として運用しているが、登録の効率性が飛躍的に工場下一方で、有害な事案は報告されていない。さらに外科系学会を中心に運用されている本邦手術症例の悉皆的登録データベース National Clinical Database(NCD)との連携についても検証された。NCDはいわゆる big data であり、運用費用、維持にコストがかかる一方、手術術式と固形小児がん種とが一对一対応ではないために、現段階では突き合わせによる悉皆性検証には利用できる可能性が指摘された。

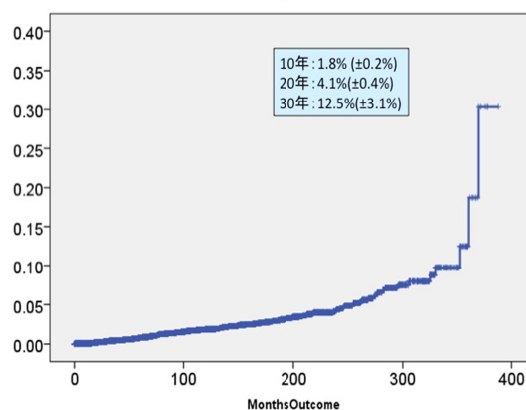
(3) 二次がん発症に関する解析

今期は、昨期研究班で集積されたデータの追

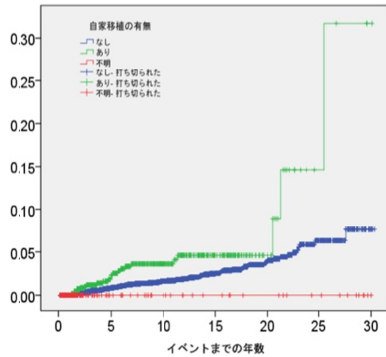
加調査と、その詳細解析が行われた。データクリーニング後の小児がん長期生存者 9,565 例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは 135 例

(1.4%)であった。うち女性は 43.4%、診断時年齢は平均 5.5 歳、フォローアップ期間は中央値 5 年 8 か月、原発がんの種類は血液がん 55.5%、脳腫瘍 6.7%などが多かった。全生存割合は 5 年 72.3%、10 年 67.8%、20 年 65.0%で、二次がん累積発症割合は、診断後 10 年で 1.6%(±0.2%)、20 年で 3.9%(±0.5%)、30 年で 8.1%(±1.5%)であった。二次がんの内訳は AML30 例、MDS 21 例、脳腫瘍 22 例、骨軟部腫瘍 15 例、甲状腺癌 13 例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。Cox 回帰分析でハザード比は網膜芽細胞腫 4.33(95%CI, 1.67-11.2)、骨軟部肉腫 3.20(同 1.64-6.23)、診断時 8 歳以上 1.65(同 1.03-2.65)、同種移植 2.14(同 1.41-3.25)などが有意に高かった。

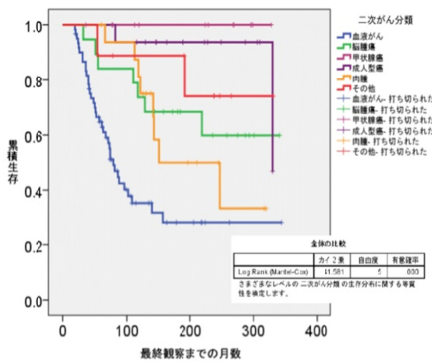
二次がん累積発症割合



自家幹細胞移植と二次がん累積発症率



二次がんの予後



(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

a) 対象の選択

3施設、1237例の症例から死亡症例220例、診断日が外れていた79例、診断時年齢が16歳以上の10例、基礎疾患のある120例、晩期合併症が不明であった99例を除外した709例を対象とした。

b) 709例のうちの668例について、治療終了時のフォローアップレベルと晩期合併症との関係が検討した結果を以下に図示する。

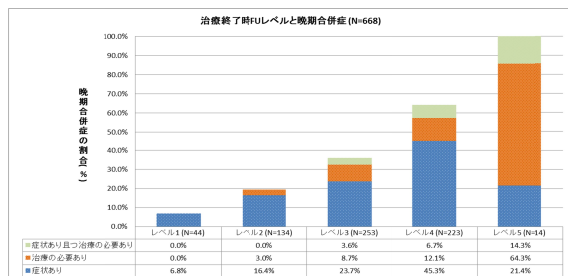


図 治療終了時FUレベルと晩期合併症

c) さらに709例のうちの臓器機能障害のあった312例を対象に、治療終了時のフォローアップレベル1~5について社会参加困難、要生活制限、社会参加困難かつ要生活制限者の割合を検討した結果は以下の図のようであった。

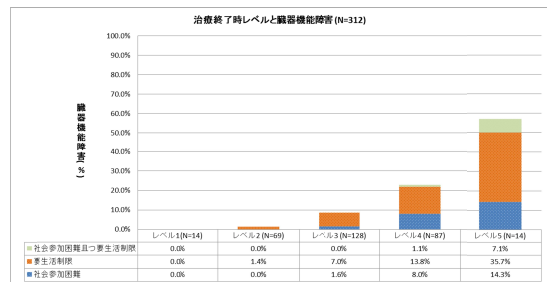
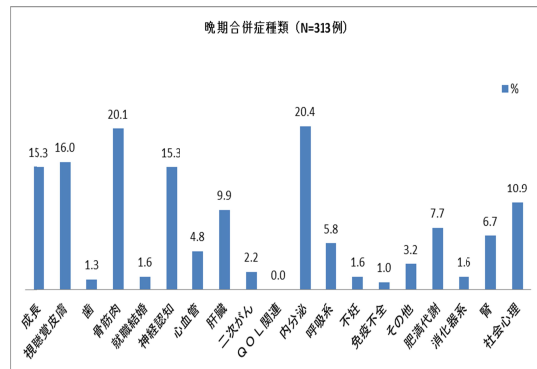


図 治療終了時FUレベルと臓器障害

d) 133例の晩期合併症を認める小児がん経験者の晩期合併症の種類とそれぞれの割合は右上図のようで、最も多い晩期合併症は内分泌疾患であった。



e) 晩期合併症に関する多変量解析を行った結果を下図に示した。造血細胞移植なし群に比し、adjusted ORが非自家移植では7.11、自家移植では5.21、原発疾患では神経芽腫を1.0とする

と脳腫瘍が4.32であった。

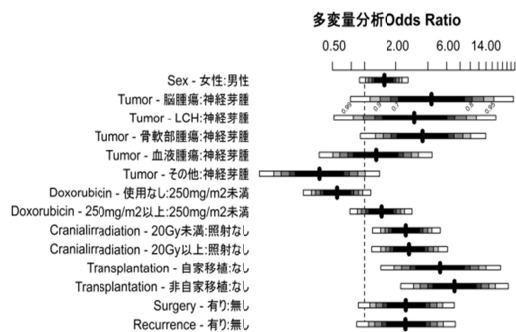


図 多変量分析 Odds Ratio

f) 予測晚期合併症確率とフォローアップレベルとの関係を見ると、各レベルの予測中央値は、レベル1と2では0.2前後、レベル3では0.35、レベル4では0.66、レベル5では0.51との確率であった。(r=0.64, p<0.001)

g) 予測晚期合併症確率と治療終了時のフォローアップレベルとの関係を見ると、各レベルの予測中央値は、レベル1で0.21、レベル2で0.20、レベル3で0.36、レベル4で0.61、レベル5Aでは0.39との確率であった。(r=0.64, p<0.001)

h) 予測晚期合併症確率を4つに分け各々の晚期合併症の有る割合を検討した結果を下図に示した。

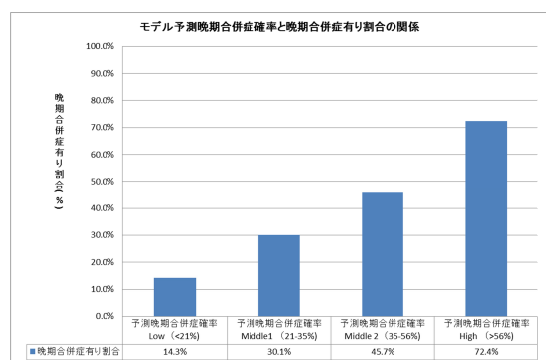


図 モデル予測晚期合併症確率と晚期合併症有り割合の関係

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する医療体制について、小児がん新規発症と小児がん特有の詳細情報を、小児がん研究グループのデータセンター等とも連携し、患者・家族の同意を取得したうえで悉皆的に収集できる体制構築を目指し、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

D. 考察

近年のがん対策の中で小児がんへの対応が徐々に重きをなしつつあるが、疾患の多様性に加えて、今日、約7割が長期生存し得るとされる小児がんにおいて、発症の悉皆的な把握と、それに結びついた長期フォローアップ情報の把握、解析は極めて重要である。今期の研究班では、昨期までの研究班で提言された「長期フォローアップセンター」の多面的な機能を、それぞれ研究班内の各研究グループが分担し、研究班全体として仮想センターとしての機能を果たし、その意義を検証することを目的とした。

本研究班でモデル運用している日本小児血液・がん学会登録は本邦で最も高い捕捉率をあげており、追加登録を可能にすることにより年間2,100例を超える小児がん(血液腫瘍、固形腫瘍を含む)が捕捉されている。学会登録であり、脳腫瘍、整形外科的腫瘍、耳鼻科的腫瘍などの捕捉率が血液腫瘍や小児外科的腫瘍に比して若干低く、この登録システムに登録されない可能性も考えられる。これらを勘案すれば、本邦における人口ベースの小児がん発症は年間2,500例程度であると推定される。今回の結果でもう一つ注目すべき点は、小児がんの捕捉数が初年登録から数年でPlateauに達していることである。これは小児がん登録が国勢調査のような1ポイントの調査では、小児がん発症動態の正確な把握が難しいことを示唆する。登録業

務の継続性が重要であることを支持する観察事項と思われる。さらに今後の小児がん発症動向の把握、長期フォローへの連動など大きな発展性が期待される。

昨期研究班が報告した二次がん発症に関する初期解析結果は衝撃的なものであったが、今年度の研究班でデータクリーニングとフォローアップデータの更新、詳細解析の追加によって、より信頼性の高いデータが提供された。推定値は統計的手法の選択により開きがあり、死亡を競合リスクとしてみると診断後 30 年の二次がん累積発症率は 5%前後となる。いづれにしても、成人癌と異なり長期生存者の多い小児がんでは、二次がんは極めて重要な問題になる。二次がんの危険因子の検索では、網膜芽細胞腫、放射線治療、同種幹細胞移植などが有意の予後予測因子として同定された。これはケース・シリーズ研究でも矛盾しない結果が得られている。興味ある所見として、手術を受けた群は手術がない群より有意に二次がん発症率が高い。手術自体は危険因子ではなく、手術を必要とするような症例は、診断的放射線被曝、手術前の化学療法など他因子が絡んで、二次がん発症頻度が優位に高くなるものと思われる。昨期の地中間解析と同様に、治療プロトコルが未確立の希少がんの群では二次がん発症率が高かった。手術症例のデータと合わせて勘案すると、小児がん治療は確立されたプロトコルに沿って、最低限の介入により完了する必要があることが示唆される。刹那的に化学療法などの治療を選択していると、二次がんリスクが増加する可能性が考えられる。

今期の研究班では、二次がん以外の長期合併症に関するデータが初めて示された。のネットワークを用いた後方視的研究で、詳細データとしてデータベース化されたのは 17 施設中の 3 施設分の症例にとどまっているが、これは科学

的にも本邦でこれまでにない規模の検討結果であり、小児がん長期フォローアップの均霑化の観点からも大きな意義をもつものと思われる。昨期のパイロット的研究に比較して、症例数が大きく増加し、正確の異なる複数施設のデータが中間解析として検討されたが、長期フォローアップガイドラインの治療レベル強度の設定の妥当性が示された。晩期合併症で最も頻度が高いのは内分泌疾患で、全体の 20%以上を占めた。続いて骨・筋肉の障害の頻度が高いことが明らかにされた。内分泌疾患の重要性は海外の文献などでも指摘されていたが、本邦においてこのような大規模なシリーズにおける調査結果が得られたのは初めてと思われる。また、二次がんとはやや異なり、自家移植も含めた幹細胞移植や脳腫瘍に高い Odd 比が推計された晩期合併症は多岐にわたり、そのデータベース構築と解析は当初予想したより遥かに時間と労力を要することが明らかになった。今回は研究班参加の全施設にまで調査、解析を拡充できなかったが、これらのデータの集積・充進、さらなる解析を恒常的な施設において安定した経済基盤のもとで継続してゆくことの重要性が提言された。

冒頭に述べた様に、本研究班は単年の活動により、仮想的長期フォローアップセンターの機能を果たし、その有用性と問題点が検証された。この結果、現在、公的事業に至っていない小児がん登録と長期フォローアップ・データの継続的な管理を行なわれた意義は大きいものと思われる。登録の悉皆性、本邦に置ける小児がん発生動態の把握に、登録業務の継続性の重要性が染まされた。これは今後も何らかの形で継続して行く必要がある。また、データクリーニングや更新データをもとに、二次がんの解析を進め、結果を更新できた。さらに二次がん以外の晩期合併症の集計に着手したが、これはより複雑で予想外に時間と労力を要する事が分かった。今

年度は当初の計画に比較して、限定的な解析結果しか得られなかったが、それでも重要な情報が得られた。これらの業務の継続のための財政的な背景として、産学協同の形をとる可能性についても指摘された。今後、検討して行く選択肢の一つかと思われるが、多くの個人情報扱う上で、企業との連携は慎重に議論を尽くす必要がある。そうした中で、長期フォローアップデータに商品価値を認め、その管理を行う民間の情報会社も出て来た。技術的にはすでに有用性が確認されており、今後、実用化へのステップを研究してゆく必要がある。本研究との大きな接点があるものと考えられ、期待される。

E. 結論

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録を運用し、システムを改良した。本邦の小児がん登録は年間2,100例前後で安定していた。

(2) 関連小児がん登録との連携の検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。大阪府では院内がん登録の推進が推奨され、千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録や外科系学会のNational Clinical Databaseと連携した登録が検証された。

(3) 二次がん発症に関する解析

データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍

6.7%などが多かった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%($\pm 0.2\%$)、20年で3.9%($\pm 0.5\%$)、30年で8.1%($\pm 1.5\%$)で、内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。危険因子の統計学的検索で、網膜芽細胞腫、骨軟部肉腫、同種移植などが有意の予後予測因子として示唆された。

(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

二次がん以外の晩期合併症に関して、今期に上記拠点的3施設の中で1,237例の情報が集積された。この中間解析では、昨期までに策定された長期フォローアップガイドラインの治療強度レベル設定の妥当性が示唆された。また最も頻度の高い晩期合併症は内分泌疾患、次いで骨筋肉障害の頻度が高いことが明らかにされた。自家移植を含む幹細胞移植や脳腫瘍で高いOdd比が推計された。

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する体制とそれを管理する恒常的な長期フォローアップ情報センター構築が必要と考えられた。これにより本邦の小児がん発生動態の把握、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

E. 考察

近年のがん対策の中で小児がんへの対応が徐々に重きをなしつつあるが、疾患の多様性に加えて、今日、約7割が長期生存し得るとされる小児がんにおいて、発症の悉皆的な把握と、それに結びついた長期フォローアップ情報の把握、解析は極めて重要である。今期の研究班では、昨期までの研究班で提言された「長期フォローアップセンター」の多面的な機能を、それ

ぞれ研究班内の各研究グループが分担し、研究班全体として仮想センターとしての機能を果たし、その意義を検証することを目的とした。

本研究班でモデル運用している日本小児血液・がん学会登録は本邦で最も高い捕捉率をあげており、追加登録を可能にすることにより年間2,100例を越える小児がん（血液腫瘍、固形腫瘍を含む）が捕捉されている。学会登録であり、脳腫瘍、整形外科的腫瘍、耳鼻科的腫瘍などの捕捉率が血液腫瘍や小児外科的腫瘍に比して若干低く、この登録システムに登録されない可能性も考えられる。これらを勘案すれば、本邦における人口ベースの小児がん発症は年間2,500例程度であると推定される。今回の結果でもう一つ注目すべき点は、小児がんの捕捉数が初年登録から数年でPlateauに達していることである。これは小児がん登録が国勢調査のような1ポイントの調査では、小児がん発症動態の正確な把握が難しいことを示唆する。登録業務の継続性が重要であることを支持する観察事項と思われる。さらに今後の小児がん発症動向お把握、長期フォローへの連動など大きな発展性が期待される。

昨期研究班が報告した二次がん発症に関する初期解析結果は衝撃的なものであったが、今年度の研究班でデータクリーニングとフォローアップデータの更新、詳細解析の追加によって、より信頼性の高いデータが提供された。推定値は統計的手法の選択により開きがあり、死亡を競合リスクとしてみると診断後30年の二次がん累積発症率は5%前後となる。いづれにしても、成人癌と異なり長期生存者の多い小児がんでは、二次がんは極めて重要な問題になる。二次がんの危険因子の検索では、網膜芽細胞腫、放射線治療、同種幹細胞移植などが有意の予後予測因子として同定された。これはケース・シリーズ研究でも矛盾しない結果が得られている。

興味ある所見として、手術を受けた群は手術がない群より有意に二次がん発症率が高い。手術自体は危険因子ではなく、手術を必要とするような症例は、診断的放射線被爆、手術前の化学療法など他因子が絡んで、二次がん発症頻度が優位に高くなるものと思われる。昨期の地中間解析と同様に、治療プロトコルが未確立の希少がんの群では二次がん発症率が高かった。手術症例のデータと合わせて勘案すると、小児がん治療は確立されたプロトコルに沿って、最低限の介入により完了する必要があることが示唆される。刹那的に化学療法などの治療を選択していると、二次がんリスクが増加する可能性が考えられる。

今期の研究班では、二次がん以外の長期合併症に関するデータが初めて示された。のネットワークを用いた後方視的研究で、詳細データとしてデータベース化されたのは17施設中の3施設分の症例にとどまっているが、これは科学的にも本邦でこれまでにない規模の検討結果であり、小児がん長期フォローアップの均霑化の観点からも大きな意義をもつものと思われる。昨期のパイロット的研究に比較して、症例数が大きく増加し、正確の異なる複数施設のデータが中間解析として検討されたが、長期フォローアップガイドラインの治療レベル強度の設定の妥当性が示された。晩期合併症で最も頻度が高いのは内分泌疾患で、全体の20%以上を占めた。続いて骨・筋肉の障害の頻度が高いことが明らかにされた。内分泌疾患の重要性は海外の文献などでも指摘されていたが、本邦においてこのような大規模なシリーズにおける調査結果が得られたのは初めてと思われる。また、二次がんとはやや異なり、自家移植も含めた幹細胞移植や脳腫瘍に高いOdd比が推計された晩期合併症は多岐にわたり、そのデータベース構築と解析は当初予想したより遥かに時間と労力を要する

ことが明らかになった。今回は研究班参加の全施設にまで調査、解析を拡充できなかったが、これらのデータの集積・亢進、さらなる解析を恒常的な施設において安定した経済基盤のもとで継続してゆくことの重要性が提言された。

冒頭に述べた様に、本研究班は単年の活動により、仮想的長期フォローアップセンターの機能を果たし、その有用性と問題点が検証された。この結果、現在、公的事業に至っていない小児がん登録と長期フォローアップ・データの継続的な管理を行なわれた意義は大きいものと思われる。登録の悉皆性、本邦に置ける小児がん発生動態の把握に、登録業務の継続性の重要性が染まされた。これは今後も何らかの形で継続して行く必要がある。また、データクリーニングや更新データをもとに、二次がんの解析を進め、結果を更新できた。さらに二次がん以外の晩期合併症の集計に着手したが、これはより複雑で予想外に時間と労力を要する事が分かった。今年度は当初の計画に比較して、限定的な解析結果しか得られなかったが、それでも重要な情報が得られた。これらの業務の継続のための財政的な背景として、産学協同の形をとる可能性についても指摘された。今後、検討して行く選択肢の一つかと思われるが、多くの個人情報扱う上で、企業との連携は慎重に議論を尽くす必要がある。そうした中で、長期フォローアップデータに商品価値を認め、その管理を行う民間の情報会社も出て来た。技術的にはすでに有用性が確認されており、今後、実用化へのステップを研究してゆく必要がある。本研究との大きな接点があるものと考えられ、期待される。

E. 結論

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン

登録を運用し、システムを改良した。本邦の小児がん登録は年間2,100例前後で安定していた。

(2) 関連小児がん登録との連携の検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。大阪府では院内がん登録の推進が推奨され、千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録や外科系学会のNational Clinical Databaseと連携した登録が検証された。

(3) 二次がん発症に関する解析

データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍6.7%などが多かった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%($\pm 0.2\%$)、20年で3.9%($\pm 0.5\%$)、30年で8.1%($\pm 1.5\%$)で、内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。危険因子の統計学的検索で、網膜芽細胞腫、骨軟部肉腫、同種移植などが有意の予後予測因子として示唆された。

(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

二次がん以外の晩期合併症に関して、今期に上記拠点的3施設の中で1,237例の情報が集積された。この中間解析では、昨期までに策定された長期フォローアップガイドラインの治療強度レベル設定の妥当性が示唆された。また最も頻度の高い晩期合併症は内分泌疾患、次いで骨筋肉障害の頻度が高いことが明らかにされた。自家移植を含む幹細胞移植や脳腫瘍で高いOdd比

が推計された。

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する体制とそれを管理する恒常的な長期フォローアップ情報センター構築が必要と考えられた。これにより本邦の小児がん発生動態の把握、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 関連の論文発表

英文論文：13編

和文論文：15編

2. 関連の学会発表

65件

- 1) ヨーロッパ小児外科学会（アイルランド、ダブリン 2014年6月予定）
- 2) SIOP（カナダ、トロント 2014年10月予定）

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