

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：長期フォローアップモデルネットワーク構築

研究分担者	前田 美穂	日本医科大学教授(小児科学)
	清谷 知賀子	国立成育医療研究センター内科系診療部医員(血液腫瘍科)
	小林 良二	札幌北榆病院部長(小児科小児思春期科)
	笹原 洋二	東北大学病院講師(小児科)
	表島 秀雄	日本大学医学部教授(総合医学研究所)
	気賀沢 寿人	神奈川県立こども医療センター客員研究員(臨床研究所)
	工藤 寿子	静岡県立こども病院科長(血液腫瘍科)
	浅見 恵子	新潟県立がんセンター新潟病院部長(小児科)
	堀部 敬三	名古屋医療センターセンター長(臨床研究センター)
	井上 雅美	大阪府立母子保健総合医療センター主任部長(血液腫瘍科)
	小林 正夫	広島大学医学部教授(小児科)
	岡村 純	九州がんセンター(小児科)
	稲田 浩子	久留米大学医学部助教(小児科)
	足立 壮一	京都大学医学研究科教授(人間健康科学系専攻)

研究要旨

小児がんの長期フォローアップを行う上で、フォローアップのガイドラインは重要である。われわれは、ガイドラインを作成する際に同じ疾患であってもその治療により、フォローアップの強度を変えるべきであると考え、5段階6リスクレベルを設定した。ガイドラインにおけるフォローアップレベル設定の検証を行った。今回3施設、1237例について、その晩期合併症を検討するとともに、レベル設定が晩期合併症発症予測に有用であるか否かの検証を行った。その結果では、晩期合併症として、内分泌疾患が20.4%と最も多く、次が骨筋肉障害であった。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($r=0.64$ 、 $p<0.001$)。

研究協力者

羊 利敏(国立成育医療研究センター)

併症の生じることが徐々に明らかになってきた。しかし、晩期障害の原因となる治療の詳細との関係は、未だ明確ではないものが多い。晩期合併症の早期発見及びそれらへの早期の対処を行うためにはまず、長期的なフォローアップ体制の整備が必要である。長期フォローアップにあたっては、日本中のどこであっても同様な方針でのフォローアップが必要である。そのためにわれ

A. 研究目的

小児がんの治療成績は近年ますます向上し、現在では小児がん患児の70~80%ないしはそれ以上が治癒するようになった。しかしそれに伴い治療終了後に様々な晩期合

われは、小児がんの長期フォローアップガイドラインを作成した。しかし、小児がんの長期フォローアップにあたっては、全ての患者が同じ方法でフォローアップされる必要はなく、疾患や治療によって晩期合併症のリスクの程度は変化すると考えられる。現在作成している長期フォローアップガイドラインでは、治療法別に(一部疾患も加味されている)1から5(5はaとbに分けている)の5段階に分け、ケアプロバイダー、受診頻度、評価内容を規定している。(表1)

今回、晩期合併症と特定の治療薬や治療法との関連について明らかにするとともに、長期フォローアップガイドラインで設定されているフォローアップの方法が、晩期合併症のリスクの予想に合致しているか否かを検討した。

B. 研究方法

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:ドキシソルビシン(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タゾン、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、以下の基準にごとくドキシソルビシン量として換算を行って記載する。プラチナ製剤であるカルボプラチン(CBDCA)は、下記の換算式を用いシスプラ

チン(CDDP)として換算して記載した。

A) アントラサイクリンの換算

ドキシソルビシン(DOX):ダウノルビシン:
イダルビシン:ミトキサントロン:テラルピ
シン(THP アドリアマイシン):エピルビシン
= 1 : 0.83 : 5 : 4 : 0.6 : 0.67

B) プラチナ製剤の換算

カルボプラチン(CBDCA) x 0.25 = シスプラチン(CDDP)

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する。

3) アウトカムを晩期合併症について判断し分類する。治療終了の時点でアウトカムとして、(1)晩期合併症は、a. 特になし、b. 何らかの症状あり(軽度の臨床症状があるか臨床検査所見の異常のみで治療を要さないもの)、c. 治療の必要あり(何らかの治療・薬物補充を必要とするもの)、d. 不明の4分類で、前記b.とc.を晩期合併症ありと判定。また晩期合併症があったものについては、その種類を調査する。(2)日常生活については、a. 特に問題なし、b. 社会参加困難(日常生活に支障はないが社会生活上何らかの問題を有するもの)、c. 要生活制限(身の回りの日常生活に支障があるもの)、d. 不明の4分類とする。

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。すべての統計解析は、SPSS Statistics Ver.18 日本語版(日本IBM社、東京)とソフトR 3.0.0(Institute for

Statistics and Mathematics, Vienna, Austria; www.R-project.org)を使用した。

C . 研究結果

1) 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例の除外した709例を対象とした。(図1)

2)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を検討した。フォローアップレベル1~5について各々症状のあるもの、治療の必要なもの、症状がありかつ治療の必要なものの割合を示した。(図2-1)

3) 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。(図2-2)

4) 313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を図3に示した。最も多い晩期合併症は内分泌疾患であった。

4) 晩期合併症に関する多変量解析を行った結果を表2と図4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。

5) 予測晩期合併症確率とフォローアップレベルとの関係を図5に示した。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)

6)予測晩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図6に示した。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)

7) 予測晩期合併症確率を4つに分け各々の晩期合併症の有る割合を検討した結果を図7に示した。



図1 データ選択

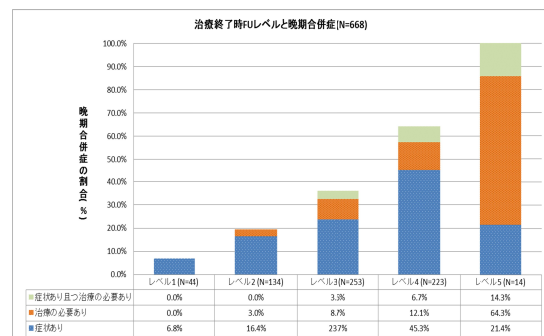


図2-1 治療終了時FUレベルと晩期合併症

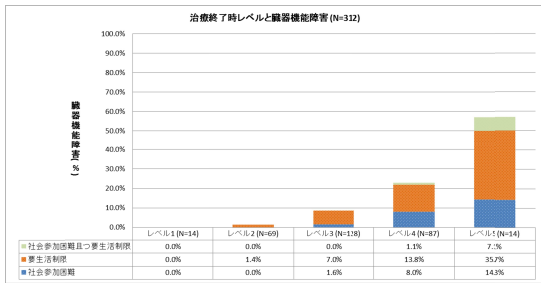


図 2-2 治療終了時FU レベルと臓器障害

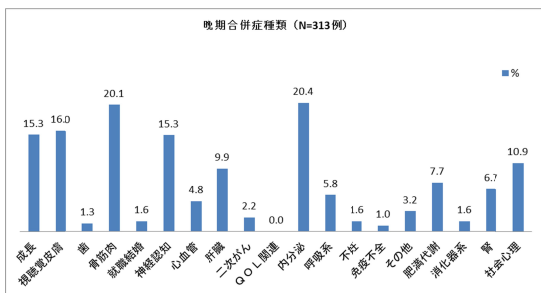


図 3 晩期合併症の種類

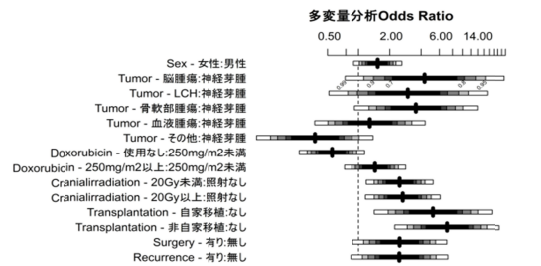


図 4 多変量分析 Odds Ratio

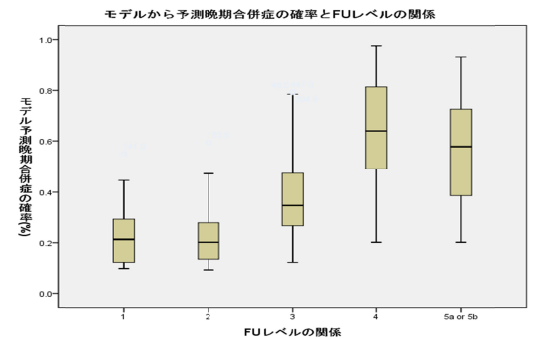


図 5 モデルから予測晩期合併症の確率とFU レベルの関係

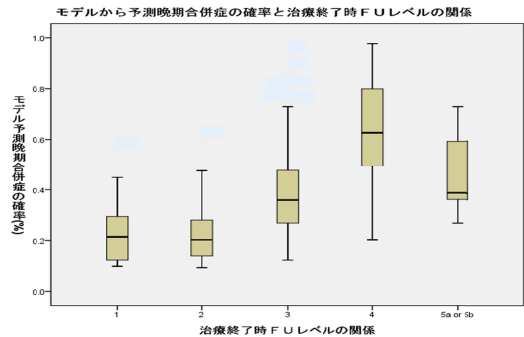


図 6 モデルから予測晩期合併症の確率と治療終了時FUレベルの関係

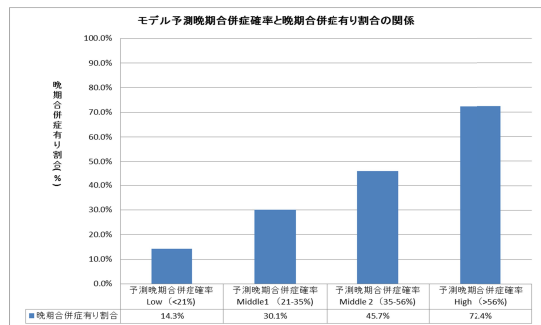


図 7 モデル予測晩期合併症確率と晩期合併症有り割合の関係

D. 考察

治療終了時5段階フォローアップレベルで、晩期合併症の有る者はレベル1で6.8%、レベル2で16.4%、レベル3で23.7%、レベル4で45.3%、レベル5で21.4%であった。ただしレベル5では、治療が必要な人は64.3%であった。また臓器障害があり生活制限のある者がレベル2では1.4%、レベル3では7.0%、レベル4では13.8%、レベル5では35.7%あったこと、さらに治療終了時のフォローアップレベルと晩期合併症の予想確率からみても、レベル1から4においては、今回のレベル分けはほぼ有用であると考えられた。レベル5においては、治療終了時点で晩期合併症がある小児がん経験者が多く

含まれており、その中身は多様であり、評価に何らかの問題があった可能性も否定できないと思われた。

E . 結論

小児がん経験者の長期フォローアップの課題解決の一つとして、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)、再発について、晩期合併症と日常生活の状態をアウトカムとしたオッズ比を算出することにより、小児がんの長期フォローアップガイドラインにおけるフォローアップレベルの基準は妥当であった。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

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

1. Yasushi Ishida, Miho Maeda, Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko, Kato, shoko Goto, Sachi Sakaguti, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara. Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. Br J Haematol (in press)
2. 石田也寸志、有瀧健太郎、前田美穂、他：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。日本小児血液・がん学会雑誌 50(2):220-226, 2013.

3. 前田美穂. 慢性疾患と妊娠・周産期・トランジション 小児がん経験者. 小児科診療 76 : 1941-1946 , 2013

2. 学会発表

I. シンポジウム

小児がん経験者(CCS)の長期フォローアップの問題点と対策

前田美穂. 小児がん経験者のための長期フォローアップガイドラインの作成

第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日～21日、広島

II. 一般演題講演

1. 今川和生、福島敬、鈴木涼子、福島紘子、小林千恵、遠藤幹也、前田美穂、岩井艶子、櫻井英幸、須磨崎亮. 難治 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍例への医療連携による陽子線併用療法は効果があるか. 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日～21日、広島

2. 牛腸義宏、清河信敬、富田理、飯島一智、吉原宏樹、石橋武士、小林健一郎、福島敬、前田美穂、林泰秀、菊地陽、真部淳、小原明. B 前駆細胞性 ALL 再発症例マーカーの特徴に関する検討. 第55回日本小児血液・がん学会 2013年11月29日～12月1日、福岡

3. 尾崎優介、竹田幸代、岡崎哲也、早川潤、山西慎吾、植田高弘、今井丈英、高瀬眞仁、前田美穂、伊藤保彦. 肺炎球菌感染を契機に血球貪食症候群を発症した慢性皮膚粘膜カンジダ症の1例. 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日～21日、広島

4. 山西未穂、植田高弘、早川潤、前田美穂、

伊藤保彦、小倉浩一、中馬広一. 特異な転座を認めなかった myxoid liposarcoma. 第 55 回日本小児血液・がん学会 2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日、福岡

5.板橋寿和、早川潤、山田晃子、山西慎吾、植田高弘、五十嵐徹、前田美穂、伊藤保彦. ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群の 1 例. 第 55 回日本小児血液・がん学会 2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日、福岡

6.田辺雄次郎、早川潤、吉野美緒、植田高弘、前田美穂. 右鼻前庭部原発の胎児型横紋筋肉腫に対して Mohs 軟膏塗布し QOL の向上および延命効果を認めた一例. 第 55

回日本小児血液・がん学会 2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日、福岡

7. Miho Maeda, Eiichi Ishii, Yasushi Ishida, Shigeru Ohta, Takayuki Okamura, Hirokazu Kanegane, Toshiyuki Kito, Kazuhiro Kogawa, Nobuhiro Suzuki. A survey of disseminated juvenile xanthogranuloma in Japan. 29th Annual Meeting of the Histocyte Society. Oct 21-23, 2013. Washington DC, USA

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1. 長期フォローアップレベル

レベル	分類	対象者	ケアプロバイダー	コンタクト頻度	評価内容
1	一般的健康管理群	外科手術のみ (頭頸部、胸腹部、四肢)	健康診断医 または、家庭医	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・一般診察 ・一側臓器摘出の場合は、当該臓器の機能評価を行う。 ・成人期以降は、電話/郵送による予後調査を行う。
2	経過観察群	低リスクの化学療法を受けた患者 (Doxorubicin 250mg/m ² 未満、かつ Cyclophosphamide 5g/m ² 未満、かつ Cisplatin 300mg/m ² 未満、かつ Ifosphamide 45g/m ² 未満、かつ Dexamethasone 使用歴なし)	家庭医、または 長期フォローアップ外来	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・一般診察 ・治療関連晩期合併症が疑われる場合は、必要な専門検査を行う。 ・成人期以降は、電話/郵送による予後調査を行う。
3.	標準的フォローアップ群	高リスクの化学療法を受けた患者 (Doxorubicin 250mg/m ² 以上、 Cyclophosphamide 5g/m ² 以上、 Cisplatin 300mg/m ² 以上、または Ifosphamide 45g/m ² 以上 Dexamethasone 使用歴)	長期フォローアップ外来	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する専門検査を行う。 ・成人期以降も、フォローを行うことが望ましい。 ・成人期以降にフォロー中止する場合は、電話/郵送による予後調査を行い、必要に応じ専門検査を行う。

レベル	分類	対象者	ケアプロバイダー	コンタクト頻度	評価内容
4	強化フォローアップ群	20Gy 以上頭蓋放射線照射患者 同種造血細胞移植を受けた患者 再発治療を受けた患者 遺伝性腫瘍症候群のある患者 脳腫瘍患者 自家血液細胞移植併用大量化学療法 (放射線照射を含む) を受けた患者	長期フォローアップ外来	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般診察 ・ 治療関連晩期合併症に対する専門検査を行う。 ・ 成年期以降もフォローが必要
5A	要介入群 (重篤な病態・全身的問題)	臓器機能障害による社会参加不能患者 臓器機能低下に伴う要生活制限患者 晩期合併症の症状のある患者 晩期合併症に対して治療が必要な患者	長期フォローアップ外来	1/3-6ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般診察 ・ 治療関連晩期合併症に対する専門検査および治療を行う。 ・ 成年期以降もフォローが必要。
5B	要介入群 (疾患特異的な問題)	臓器特異的な外科的治療後のフォローが必要な患者 (例；骨肉腫後の人工関節、網膜芽細胞腫後の義眼)	専門診療科外来	必要時	<ul style="list-style-type: none"> ・ 専門診療科でのフォローが必要

* ; 年1回の受診では、受診日を誕生日にするなどの工夫が望まれる。

資料 1

Anthracycline 換算式

DOX : DNR : IDA : MIT : THP : EPI : ACR = 1 : 0.83 : 5 : 4 : 0.6 : 0.67 : 0.5

DOX: Doxorubicin, DNR: Daunorubicin, IDA: Idarubicin, MIT: Mitoxantrone, THP: Pirarubicin, EPI: Epirubicin, ACR: Aclarubicin

THP および ACR 以外は、Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3.0-October 2008; 33-36 を参考にした。

THP は、Ewer MS, Benjamin RS; Cardiac Complications. Cancer Medicine eds. Holland JF et al. 1997, pp3197-3215 と

Mathe G, et al. Biomedicine and Pharmacotherapy 1986; 40:376-379 を参考にした。

表2 晩期合併症のリスクに関する多変量解析

N=511

リスク因子		Adjusted OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
性別	男子	1.00			
	女子	1.53	1.02	2.30	0.041
原発腫瘍	神経芽腫	1.00			
	脳腫瘍	4.32	1.13	16.60	0.033
	LCH	2.98	0.78	11.37	0.109
	骨軟部腫瘍	3.57	1.26	10.07	0.016
	血咳腫瘍	1.28	0.50	3.27	0.602
	その他	0.38	0.14	1.01	0.053
Doxrubicin	使用なし	1.00			
	250mg/m ² 未満	1.81	1.04	3.15	0.035
	250mg/m ² 以上	2.61	1.39	4.90	0.003
頭蓋照射	頭蓋照射なし	1.00			
	20Gy 未満	2.49	1.41	4.37	0.002
	20gy 以上	2.67	1.42	5.01	0.002
造血細胞移植	造血移植なし	1.00			
	自家移植	5.21	1.94	14.02	0.001
	非自家移植	7.11	2.94	17.18	0.000
手術	なし	1.00			
	あり	2.49	1.12	5.52	0.025
再発	なし	1.00			
	あり	2.47	1.09	5.60	0.030