

小児期の悪性新生物を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の 疫学データとしての利用可能性について：晩期合併症診療情報収集の必要性

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児期発症悪性新生物の代表疾患である進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成24年データから抽出した。治療終了5年以後も継続申請している症例がそれぞれ35%、29%いたが、晩期合併症などの診療必要度についての情報が不足していた。積極的治療終了5年以後の意見書に長期フォローアップを意識した晩期合併症診療情報収集の必要性がある。

A. 研究目的

小児期発症悪性新生物の代表疾患である進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成24年データから抽出し、積極的治療終了5年以後の意見書に長期フォローアップを意識した調査項目について検討し、晩期合併症診療情報収集の必要性について検討する。

B. 研究方法

1. 助成対象疾患「神経芽腫」診断時病期4の症例を平成24年事業登録データから抽出し、このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。
2. 助成対象疾患「急性リンパ性白血病」を平成24年事業登録データから抽出する。このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。
3. 上記2疾患の診断年から「積極的治療終了5年以後」と判断される症例を抽出し、そ

の診療状況データから長期フォローアップに必要な意見書記載項目を検討する。

（倫理面への配慮）

小児慢性特定疾患事業登録データは、申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。従ってデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

C. 研究結果

1. 神経芽腫：
診断時 Stage4 進行神経芽腫で24年度に継続申請をしたのは248例であり、発症年（平成）別申請件数を（図1）に示す。5年以上経過している平成18年診断以前の症例から急速に申請が減少する。「治療終了後5年経過まで助成」の縛りが明確である。一方、24年継続申請時に寛解状態にあり治療が終了している95例の中で、治療後経過観察期間が5年以上経過している症例は33症例34.7%ある（平成20年診断20

例、19年6例、18年2例、16年2例、14年1例、9年1例、7年1例)。5年以上経過して継続申請が必要な理由があった事が想像されるが、その詳細は不明。更にこれらの症例の晩期合併症に関する情報は取られていない。

2. 急性リンパ性白血病：

24年に継続申請をしたのは3197例であり、発症年(平成)別申請件数を(図2)に示す。進行神経芽腫と同様に、5年以上経過している平成18年診断以前の症例から急速に申請が減少する。24年度継続申請時に寛解状態にあり治療が終了している1690例の中で、治療後経過観察期間が5年以上経過している症例は469症例(29.3%)であった(平成20年診断297例、19年131例、18年12例、17年9例、16年3例、15年2例、14年5例、13年3例、12年2例、11年10例、9年各1例)。再発などの情報が不明瞭で、5年以後の治療必要性についての情報は得られていない。神経芽腫と同様に、晩期合併症の情報はない。

3. 進行神経芽腫と急性リンパ性白血病の比較：

進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を比較すると、治療終了5年以後の継続申請件数は急性リンパ性白血病でより急速に減少する特徴がある(図2,3)。白血病と異なり進行神経芽腫では手術治療、放射線治療、造血細胞移植などの影響が5年以後の診療必要性の要因になっている可能性がある。現行の小児慢性特定疾患医療助成が「積極的治療終了5年」以後も必要な助成を行うのであれば、晩期合併症などの診療必要度についての情報を意見書に盛り込む必要がある。

D. 考察

小児期発症悪性新生物の代表疾患である進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成24年データから抽出して検討した。晩期合併症などの診療必要度についての情報が不足していることは明らかであった。これらの疾患では患者のほとんどが臨床試験に参

加し、計画的に情報は収集され、治療を受けている。発生頻度、診断法の確立、重症度判定、治療開発はこの臨床試験が優れている。一方で、診療が必要な患者の長期支援は小児慢性特定疾患医療助成の特徴であり、期待されている事である。医療助成下に定期的に外来通院を促し、適切な検査や指導を行う必要がある。更に継続申請の意見書には晩期合併症の情報を積極的に収集する項目の設置が必要である。

E. 結論

悪性新生物においては、積極的治療終了5年以後も医療助成を行い、晩期合併症の検査、適切な診療、指導を行い、これらの情報を意見書に盛り込む必要がある。

F. 健康危険情報

本分担研究に関して、該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomizawa D, Kato M, Takahashi H, Fujimura J, Inukai T, Fukushima T, Kiyokawa N, Koh K, Manabe A, Ohara A. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 102(5): 602-610, 2015.
- 2) Gocho Y, Kiyokawa N, Ichikawa H, Nakabayashi K, Osumi T, Ishibashi T, Ueno H, Terada K, Oboki K, Sakamoto H, Shioda Y, Imai M, Noguchi Y, Arakawa Y, Kojima Y, Toyama D, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kato M, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A; from the Tokyo Children's Cancer Study Group. A novel recurrent EP300-ZNF384 gene fusion in B-cell precursor acute lymphoblastic

leukemia. *Leukemia* 29(12): 2445-2448, 2015.

- 3) Kato M, Manabe A, Saito AM, Koh K, Inukai T, Ogawa C, Goto H, Tsuchida M, Ohara A. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis by the Tokyo Children's Cancer Study Group(TCCSG). *Int J Hematol* 101(1): 52-57, 2015.
- 4) Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, Matsuoka M, Kojima Y, Takahashi H, Ootsubo K, Nagai J, Ueno H, Ishibashi T, Sultana S, Okada Y, Akimoto S, Okita H, Matsumoto K, Goto H, Kiyokawa N, Ohara

A. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatr Blood Cancer* 62(6): 1058-1060, 2015.

2. 学会発表

この研究課題に関する学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

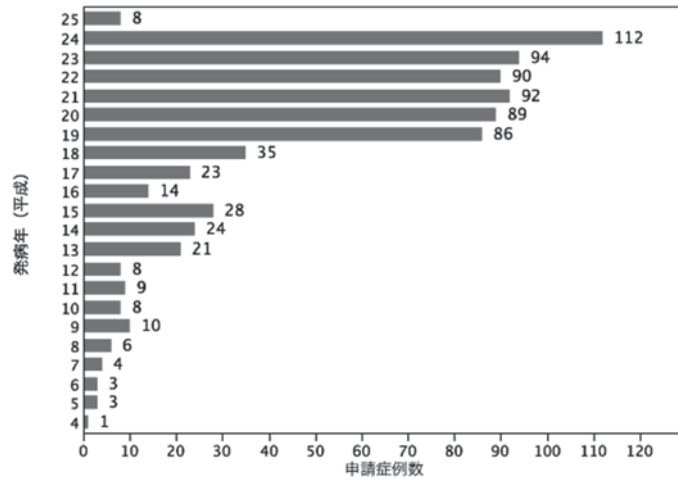


図1. 24年度申請神経芽腫の発症年（平成）別申請者数

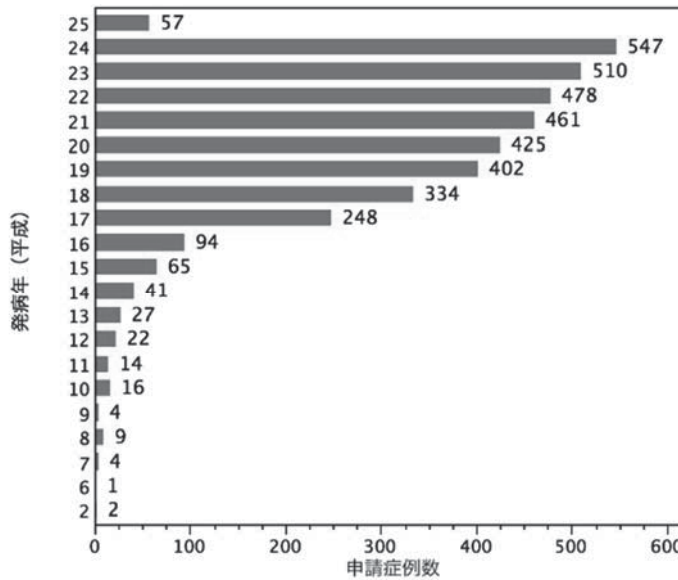


図2. 24年度申請急性リンパ性白血病の発症年（平成）別申請者数

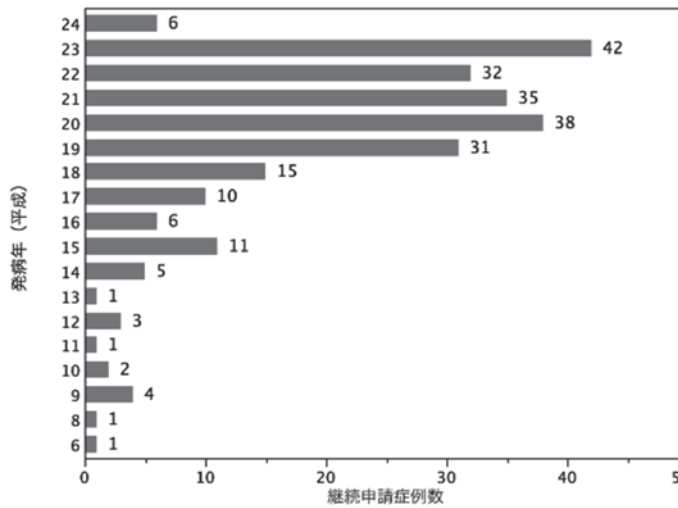


図3 24年度継続申請した診断時進行神経芽腫の発症年（平成）別申請者数