

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児がん拠点病院等の連携による移行期を含めた小児がん医療提供体制整備に関する研究
分担研究報告書

「他病院との連携による小児がんに対する陽子線治療」

研究分担者 小阪 嘉之 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター
センター長兼血液・腫瘍内科 部長
長谷川 大一郎 兵庫県立こども病院 小児がん医療センター
血液・腫瘍内科 部長

研究要旨

小児がんにおいても成人がんと同様、化学療法・手術(外科療法)・放射線療法がいわゆる3大治療であり、集学的治療が大切である。従来放射線治療として用いられてきた、リニアク装置による照射法では、腫瘍部以外、すなわち健常部に当たる線量が多いため、2次がんや成長障害、など様々な晩期合併症が問題となってきた。一方陽子線を用いた照射法では、健常部に当たる線量を大幅に減量できるため、これら晩期合併症を軽減できる可能性が高く、それを受けて平成28年4月に小児に対する陽子線治療は保険収載された。当院では廊下でつながる形で隣接する神戸陽子線センターが平成29年12月に開設し、治療を開始した。またそれに先駆け、兵庫県立粒子線医療センターとも連携して、小児がんに対する陽子線治療を推進してきたので報告する。

A. 研究目的

他施設連携による小児がんに対する陽子線治療推進

に分布、経時的あるいは地理的变化から小児陽子線治療に焦点を当てた小児がん拠点病院事業に基づく診療連携の成果と課題を明らかにする。

B. 研究方法

研究手法： 記述疫学研究

概要： 兵庫県内に位置する2つの陽子線治療施設（兵庫県立粒子線医療センター・神戸陽子線センター）との連携による小児腫瘍に対する陽子線治療の状況について、患者居住地や紹介先病院等の検討を加える。症例頻度並び

対象と方法： 新規患者登録データベースから陽子線治療目的の紹介患者を抽出し、紹介年、年齢、原疾患、患者現住所、紹介施設情報を抽出し、兵庫県立こども病院と陽子線治療施設との段階的な連携状況と患者紹介状況を分析する。また google map 機能を活用し、患者住所から紹介患者分布状況を

地図上にプロットすることで可視化し、陽子線治療施設の分布状況と紹介患者分布状況との間の関連を検討する。

- (1) 国内における陽子線 / 重粒子線治療施設の分布並びに小児症例への対応の可否別の施設分布状況
- (2) 兵庫県立こども病院における過去3年間の陽子線治療目的による患者紹介状況と地理的分布
- (3) 陽子線治療施設小児対応施設の分布状況と過去3年間の市兵庫県立こども病院における陽子線治療目的による患者紹介状況と地理的分布

C. 研究結果

(1)国内における陽子線 / 重粒子線治療施設の分布並びに小児症例への対応の可否別の施設分布状況について

本邦における粒子線（陽子線並びに重粒子線）治療施設は、平成30年2月時点で17施設である。このうち陽子線治療施設は13施設、5施設が重粒子線治療施設であり、兵庫県立粒子線治療センターのみが両者を備えている。平成28年4月に小児悪性腫瘍に対して陽子線治療が保険収載されたものの、平成30年2月現在、各施設ホームページ上で小児腫瘍に対応可能であることを標榜している施設は9施設であり、本稿作成時点で新たに南東北がん陽子線治療センターが小児がんに対応する予定であることを確認できた。名古屋以西の西日本地域において陽子線治療施設は6施設であり、さらに小

児に対応可能な陽子線治療施設は名古屋陽子線治療センター、兵庫県立粒子線医療センター、兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター、岡山大学・津山中央病院共同運用がん陽子線治療センターのわずか4施設しかない。四国地域、九州・沖縄地域は小児陽子線治療に限って言えば空白地域となっている。

(2)兵庫県立こども病院における過去3年間の陽子線治療目的による患者紹介状況と地理的分布

当院における陽子線治療目的による過去3年間の紹介患者（コンサルテーション症例を含む）は24例であり、年度別に平成27年が4例、平成28年が7例、平成29年が13例と年々増加傾向にあった（図3）。原疾患は平成27年紹介患者の4例全員が脳腫瘍（悪性）であったのに対して、平成28年は、脳腫瘍（悪性）が1例であったのに対して横紋筋肉腫や骨肉腫等の固形・軟部腫瘍が3例、頭蓋咽頭腫や脊索腫等のその他の腫瘍が3例、平成29年は脳腫瘍3例、固形・軟部腫瘍6例、その他の腫瘍4例と経時的に固形・軟部腫瘍が増加した。

全24例の地理的分布を図4、図5に示す。15例（63%）は近畿圏からの紹介であったが、4例（17%）が中四国地方、4例（17%）が九州地方からの紹介であった。1例は国外（中華人民共和国）からのコンサルテーションであった。近畿圏からの紹介患者は神戸市内からの紹介患者が8名と最多であり、大阪府（4名）

姫路市（1名）神崎郡（1名）伊丹市（1名）がこれに続いた。

(3)陽子線治療施設小児対応施設の分布状況と過去3年間の市兵庫県立こども病院における陽子線治療目的による患者紹介状況と地理的分布

Google map 機能を活用して、患者を地図上にプロットし、小児陽子線治療施設位置と対応させると、紹介患者分布は陽子線治療施設の空白地域と一致した(図6, 図7)。県内に小児腫瘍に対応可能な陽子線治療施設を有する岡山県内の小児がん診療施設からは、当院への陽子線治療目的の患者紹介はなかった。

患者年齢との関係では、中国四国地方から紹介された4例中2例は6歳以下の年少児であり、九州地域から当院へ紹介された4例は全例6歳以下の年少児であった。逆に近畿圏からの紹介患者の中で大阪府からの紹介患者は、4例全例が10歳以上の年長児であり、このうち2例は骨肉腫であったことから兵庫県立粒子線治療センターにおいて重粒子線治療が選択された。

D. 考察

陽子線治療はX線と異なる物理的特性、すなわち飛程終端に示される高線量ピーク(Bragg peak)を持ち、従来の放射線照射では達成できない線量集中性が実現可能となる。陽子線治療においては、その優れた線量集中性により周囲の正常組織への線量を低く保ったまま腫瘍へ高線量を照射することができ、X線と比べて晩期障害であ

る成長障害や二次がんの危険性を低減することが期待できる。今回の調査では、陽子線治療が保険収載された平成28年4月以降、小児がんに対する陽子線治療を目的とした患者紹介が増加している実態が明らかとなった。中四国や九州地区からの患者紹介は、当院の過去の診療実績では稀であり、陽子線治療の空白地域から積極的に患者紹介が行われている事情を反映しているものと推測できる。本研究班の過去の調査によれば、5つの小児がん拠点病院が密集した近畿6府県は、拠点病院指定後に各医療圏での地理的すみ分けが顕著となっていたが、陽子線治療に関しては近畿6府県において陽子線治療施設が兵庫県に集中している事情から、府県をまたいで患者紹介がなされている実情が明らかとなった。

紹介患者の年齢と地理的事項の関係では、九州・中国四国における陽子線治療空白地域からは、年少児が多く紹介されていることが明らかとなった。これは鎮静を必要とする年少児に対する陽子線治療に対応できる施設が不足している実態を反映しているものと示唆される。逆に、九州地域からの年長児の紹介がなかったことは、骨肉腫や軟部腫瘍などの重粒子線治療が寧ろ選択される疾患においては成人と同様に九州地区の重粒子線治療施設が活用されていることものと推測される。当院に隣接した神戸陽子線治療センターでは、小児腫瘍医の他、麻酔科医が常駐しており陽子線治療の空白地区、特に年少児に対して需要に応えていく必要があるものと考えられた。

今回の調査期間において国外(中華人

民共和国)からの陽子線治療に関する患者紹介が1例あった。本稿で明らかになったように、平成30年2月の時点で地理的に陽子線治療の空白地域は未だ大きく、陽子線治療により利益を受けるべき国内の小児がん患者の多くが陽子線治療を受けることができていないものと推測される。国内のみならず国外にも治療需要があることを念頭に、今後、開設される他の陽子線治療施設と緊密な連携をとりながら診療の網の目を狭めていく努力が求められているものと考えられる。

本調査では、陽子線治療目的で紹介される疾患は年々多様となる傾向がみられた。紹介元施設からの患者紹介の選択は、脳腫瘍や骨軟部腫瘍等保守的に選択されている傾向が見て取れる。主として欧米でエビデンスが構築されている脳腫瘍や骨軟部腫瘍の他、適応疾患・病態をどこまで拡大できるかは今後のエビデンスの構築に依存しており、陽子線治療の利益が最大化される小児例におけるエビデンス構築のためには陽子線治療施設間の連携と、学会や小児がん研究グループとの協力により前方視的な臨床試験を行うことが必要不可欠と考えられる。

E. 結論

記述疫学的研究の手法を用いて、兵庫県内の小児がん拠点病院と陽子線治療施設の治療連携でもたらされる効果と課題について検討した。未だ陽子線治療の需要に十分には応えられてはいないものの、陽子線治療空白区を中心に患者紹介を受けつつ診療連携が達成されている実態が明らかとなった。今後は、適応疾

患・病態を拡大しつつ治療需要に答えることができるように施設連携の精度を上げていきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuzawa H, Shiima Y, Mishima Y, Sekine S, Miura S, Yabe K, Yamaki S, Morita K, Okata Y, Hisamatsu C, Nakao M, Yokoi A, Maeda K, Kosaka Y. Predictive factor for intraoperative tumor rupture of Wilms tumor. *Pediatr Surg Int*. 2017 Jan;33(1):91-95.
- 2) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May;64(5).
- 3) Yamaguchi H, Ishida T, Yokoi T, Tanaka T, Maruyama A, Nagase H, Hasegawa D, Imadome KI, Takeda H, Kosaka Y, Uetani Y. Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy With a Reversible Splenic Lesion Accompanied by Epstein-Barr Virus Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Mar;39(2):e92-e96.
- 4) Uemura S, Hasegawa D, Yokoi T, Nino N, Tahara T, Tamura A, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Kawasaki K,

- Yamamoto N, Mori T, Nishimura N, Kosaka Y. Refractory double-hit lymphoma/leukemia in childhood mimicking B-precursor acute lymphoblastic leukemia at initial presentation. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(2):143-149.
- 5) Kishimoto K, Kawasaki K, Saito A, Kozaki A, Ishida T, Hasegawa D, Kosaka Y. Prevention of chemotherapy-induced vomiting in children receiving multiple-day cisplatin chemotherapy: A hospital-based, retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Feb 16.
- 6) Matsumoto K, Shichino H, Kawamoto H, Kosaka Y, Chin M, Kato K, Mugishima H. Phase I study of perifosine monotherapy in patients with recurrent or refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11). Epub 2017 May 18.
- 7) Hasegawa D, Saito A, Nino N, Uemura S, Takafuji S, Yokoi T, Kozaki A, Ishida T, Kawasaki K, Yasumi T, Sakata N, Ohtsuka Y, Hirase S, Mori T, Nishimura N, Kusumoto M, Ogawa Y, Tominaga K, Nakagawa T, Kanda K, Tanaka R, Kosaka Y. Successful treatment of transplantation-associated atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan;40(1):e41-e44
- 8) Tamura A, Uemura S, Saito A, Okubo S, Nino N, Tahara T, Yokoi T, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Kawasaki K, Yoshimoto S, Nakao H, Yoshida M, Kosaka Y. Congenital pure erythroid leukemia diagnosed based on E-cadherin expression. *Int J Hematol*. 2017 Nov;106(5):711-717.
- 9) Uemura S, Tamura A, Saito A, Hasegawa D, Nino N, Yokoi T, Tahara T, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Kawasaki K, Mori T, Nishimura N, Ishimae M, Eguchi M, Kosaka Y. Reemergence of translocation t(11;19)(q23;p13.1) in the absence of clinically overt leukemia. *Int J Hematol*. 2017 Dec;106(6):847-851.
- 10) Nakayama H, Tomizawa D, Tanaka S, Iwamoto S, Shimada A, Saito AM, Yamashita Y, Moritake H, Terui K, Taga T, Matsuo H, Kosaka Y, Koh K, Hosoi H, Kurosawa H, Isoyama K, Horibe K, Mizutani S, Adachi S. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and idarubicin for relapsed childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2017 Oct;59(10):1046-1052.
- 11) Kuwatsuka Y, Tomizawa D, Kihara R, Nagata Y, Shiba N, Iijima-Yamashita Y, Shimada A, Deguchi T, Miyachi H, Tawa A, Taga T, Kinoshita A, Nakayama H, Kiyokawa N, Saito AM, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Ito Y, Imai K, Suehiro Y, Kobayashi S, Kitamura K, Sakaida E, Ogawa S, Naoe T, Hayashi Y, Horibe K, Manabe A, Mizutani S, Adachi S, Kiyoi H. Prognostic value of genetic mutations in adolescent and young adults with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018 Feb;107(2):201-210.
- 12) Yano M, Imamura T, Asai D, Deguchi T, Hashii Y, Endo M, Sato A, Kawasaki H, Kosaka Y, Kato K, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M, Horibe K. Clinical significance of SH2B3 (LNK) expression in paediatric B-cell precursor acute

lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2017 Oct 29.

13) Sakamoto K, Imamura T, Kihira K, Suzuki K, Ishida H, Morita H, Kanno M, Mori T, Hiramatsu H, Matsubara K, Terui K, Takahashi Y, Suenobu S, Hasegawa D, Kosaka Y, Kato K, Moriya-Saito A, Sato A, Kawasaki H, Yumura-Yagi K, Hara J, Hori H, Horibe K. Low Incidence of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-97 and ALL-02 study of Japan Association of Childhood Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2018 Jan 23:

14) Uemura S, Nishimura N, Hasegawa D, Shono A, Sakaguchi K, Matsumoto H, Nakamachi Y, Saegusa J, Yokoi T, Tahara T, Tamura A, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Nino N, Takafuji S, Mori T, Iijima K, Kosaka Y. ETV6-ABL1 fusion combined with monosomy 7 in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol. 2017 Nov 24.

15) Shimada A, Iijima-Yamashita Y, Tawa A, Tomizawa D, Yamada M, Norio S, Watanabe T, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Kiyokawa N, Horibe K, Hara Y, Oki K, Hayashi Y, Tanaka S, Adachi S. Risk-stratified therapy for children with FLT3-ITD-positive acute

myeloid leukemia: results from the JPLSG AML-05 study. Int J Hematol. 2018 Jan 12.

16) Uemura S, Tamura A, Yamamoto N, Saito A, Nakamura S, Fujiwara T, Tahara T, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Muraosa Y, Kamei K, Kosaka Y. Successful Combination Therapy of Liposomal Amphotericin B and Caspofungin for Disseminated Fusariosis in a Pediatric Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Infect Dis J. 2018 Feb 12.

2. 学会発表

- 1) 小児がん患者に対する粒子線治療の試み 齋藤敦郎、他。平成 29 年 5 月 20 日、小児科学会兵庫県地方会（神戸）
- 2) 当施設における小児固形腫瘍に対する陽子線治療 河村淳史、他。平成 29 年 11 月 12 日、第 59 回小児血液・がん学会学術集会（愛媛）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし