

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

「小児・AYA がん陽子線治療の体制構築および前向き有害事象データベース作成」

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

研究要旨

小児・AYA がんの集学的治療において放射線治療は重要な役割を担っている。晩期合併症が懸念される小児・AYA 世代には放射線治療として陽子線治療の有用性が認知されているものの、本邦からの多数例での報告は限られている。小児・AYA がん陽子線治療の体制構築・推進を目的に平成 30 年 3 月から神戸陽子線センターで陽子線照射を施行された小児・AYA 世代の患者背景、問題点を後方視的に収集し分析した。また、晩期合併症の種類・重症度を前向きに収集することを目的に脳腫瘍を対象に有害事象データベースの構築を推進した。

A. 研究目的

小児・AYA がんの集学的治療において放射線療法は局所療法として重要な役割を担っている。しかし正常臓器への照射による成長・発達障害、認知機能障害、妊孕性低下、二次がんなどの晩期合併症は発達過程における小児において重篤な合併症となる。陽子線治療はブラッグ・ピークと呼ばれる線量分布特性のため、従来の X 線を用いた治療に比較し、正常組織への照射線量を軽減することで晩期合併症を減ずることが可能である。小児がん治療において陽子線治療の必要性が認識され、本邦においては平成 28 年 4 月から保険収載された。

しかし小児・AYA がんへの陽子線治療には化学療法の併用や乳幼児への鎮静下照

射の問題など小児放射線治療独自の問題があり、小児・AYA がん陽子線治療が可能な施設は非常に限られている。そのため、陽子線治療の対象となる小児・AYA がんの疾患・患者背景、化学療法併用有無、鎮静下照射、照射時問題点などは本邦においても報告が限られている。また、小児・AYA 陽子線治療後の晩期合併症を含む有害事象を前向きに収集した報告はなされていない。

その状況の中、兵庫県立こども病院に隣接する形で神戸陽子線センターが平成 29 年 12 月に開設し、平成 30 年 3 月から小児・AYA がんへの陽子線治療を本格的に開始した。今後の小児・AYA がん陽子線治療の推進を目的として、その患者群を対

象に前述の患者背景、問題点を後方視的に調査した。また、陽子線治療による晩期合併症の種類・重症度を前向きに収集し小児・AYA がんへの有用性を検証する目的に有害事象データベースの作成を進めた。

B. 研究方法

診療録を用いた後方視的研究

対象と方法

1 小児・AYA がん陽子線治療調査

調査対象は平成 30 年 3 月から平成 30 年 12 月に小児・AYA がん陽子線治療を行った小児・AYA がん患者とした。診療録を用いて、患者背景（年齢、性別、疾患、紹介地域）、化学療法併用の有無、鎮静の有無、有害事象、問題点を後方視的に調査した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 を用いて評価した。

2 有害事象データベース

各診療担当科・看護師・臨床心理士によるワーキンググループを作成し、有害事象調査項目、評価方法について協議した。また、電子カルテ内データベース作成方法についての検討を行った。

C. 研究結果

1 小児・AYA がん陽子線治療調査

調査期間内に陽子線治療を施行された小児・AYA 患者は 37 例であり、年齢中央値は 7 歳（0-21 歳）であった。兵庫県立こども病院で診断・診療されていた症例が 17 例であり、兵庫県内からの紹介である 4 例と合わせ過半数をしめていた。また近畿圏からの紹介が 10 例であり、近畿圏外からも中四国・関東・九州地方などから 6 例

の患者が紹介された。原疾患は脳腫瘍が 16 例と最も多く、次いで骨軟部腫瘍の 13 例であった。固形腫瘍は 6 例であったがそのうち 5 例は神経芽腫であった。血液腫瘍が 2 例であった。陽子線治療中に化学療法を施行されたのは 17 例であり、陽子線治療中に鎮静を要したのは 17 例であった。

全例において陽子線治療が完遂された。治療前から予測された CTCAE grade 1-3 の放射線皮膚炎、grade 3 の放射線食道炎以外に、陽子線治療に伴う特記すべき grade3 以上の有害事象は認めなかった。陽子線治療中に新規問題点が発生した症例は抽出されなかったが、陽子線治療準備期間に問題点を生じた症例が散見された。カテーテル関連血流感染症を併発した症例と陽子線治療前の化学療法による肺高血圧症を併発した症例は治療延期せざるを得なかったが、合併症治療後に陽子線治療が行われた。原病の治療効果判定が転院後に変更された症例は 1 例認められたが、化学療法の併用により陽子線治療は施行できた。

2 有害事象データベース

血液腫瘍内科医師、放射線治療科医師、脳神経外科医師、代謝内分泌科医師、眼科医師、耳鼻咽喉科医師、長期フォローアップ外来担当看護師、臨床心理士によるワーキンググループ会議、メール審議を行った。その結果、最も有害事象頻度・重症度の高い脳腫瘍患者から有害事象データベースを作成することとなった。現在、評価すべき有害事象項目（急性期合併症、晩期合併症）の項目・重症度評価スケールについて抽出を進めている。また、データベースと電子カルテ連携は情報処理部門を通じて協議を進めている。

D. 考察

小児・AYA がん陽子線治療の推進を目的として、平成 30 年に陽子線治療を神戸陽子線センターで施行された患者を後方視的に調査した。10 か月間に 37 例が陽子線治療を施行された。当院で当初から診療された患者が過半数を占めていたものの、遠方からの紹介患者も認められた。また、陽子線治療には至らなかったものの適応について問い合わせも複数認めており、小児・AYA がんへの陽子線治療による期待の高さがうかがえた。

原疾患は脳腫瘍が最も多く、次いで骨軟部腫瘍が多かった。近年、脳腫瘍患者の放射線照射後の晩期合併症として、知能低下、高次脳機能障害が発生すること、また継時的に発生頻度・重症度が増加することが報告されている。そのため、陽子線照射による正常脳組織照射線量の低下は、直接的に患者 QOL の向上に寄与すると考えられる。また、骨軟部腫瘍においては、体幹深部など重要臓器に近接した発生部位も多く認められる。X 線では正常組織の耐容線量のために根治照射が困難であった症例においては、陽子線照射により根治照射が可能となった。今後も同様の陽子線治療の利点が生かされる患者が増加することが予測される。

陽子線照射中にほぼ半数が化学療法を併用された。脳腫瘍症例や骨軟部症例など非常に強度の強い化学療法を併用する患者が多かったものの、遅滞なく施行できた。他院からの転院症例においては紹介早期から紹介施設との情報共有を行ったことで、支持療法の統一が可能となり、有害事象の早

期発見・早期治療に至った。また、治療患者の半数が陽子線照射中の鎮静を必要とした。小児麻酔科医による鎮静に加え、治療経過の情報共有により安全に連日の鎮静が可能であった。鎮静による遷延する有害事象は認めなかった。陽子線治療準備期間中にあらたな問題点が発生した症例、また治療効果判定が転院後に変更された症例においては、転院前調整の段階で回避できた可能性もあり、改めて病院間での情報共有の重要性が示唆された。陽子線治療適応判定・治療法確定は毎週開催される腫瘍カンファレンスで行われ、十分に活用された。

陽子線治療による有害事象は予測可能であった放射線皮膚炎、放射線食道炎であった。早期から支持療法マニュアルを作成し早期介入していたことが、有害事象を軽減化したと考えられ、現在もマニュアル作成を進めている。

前向き有害事象データベースの作成においては、多職種ワーキンググループを中心に作成を進めている。これまで当院で行われている長期フォローアップ外来での検査項目・評価法を中心に、脳腫瘍患者においては知能検査に加え、心理・教育アセスメントも組み込むことを計画している。陽子線治療効果・合併症についての報告は海外・本邦からも散見されるものの、晩期合併症を想定した前向きデータベースの報告は本邦ではなされていない。小児・AYA がんへの陽子線治療の有用性の確立において、本データベースの有用性は大きいものと考えられる。

E. 結論

小児・AYA がん陽子線治療の体制構築・

推進を目的に、平成 30 年に兵庫県立こども病院・神戸陽子線センターで陽子線を施行された患者背景、問題点を後方視的に調査した。短期間で多数の症例が治療されたことから陽子線治療への期待の高さがうかがえた。情報共有を徹底することにより、年少児、化学療法併用患者、鎮静必要患者においても安全に陽子線照射が可能であった。前向き有害事象データベースは本邦における陽子線治療の有用性を示す貴重なデータベースとなることが期待される。現在も検討を重ね鋭意作成中である。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.* 2018 Oct;183(2):327-330.

3) 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.* 2018 May;107(5):604-609.

4) 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 May;107(5):586-595.

5) 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 SI, 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 Mar 20;36(9):900-907.
- 6) 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 Oct;37(10):e251-e253.
- 7) Nagamata S, Nagasaka M, Kawabata A, Kishimoto K, Hasegawa D, Kosaka Y, Mori T, Morioka I, Nishimura N, Iijima K, Yamada H, Kawamoto S, Yakushijin K, Matsuoka H, Mori Y.
Human CD134 (OX40) expressed on T cells plays a key role for human herpesvirus 6B replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2018 May;102:50-55.
- 8) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kitoh T, Kawaguchi H, Goto H, Kosaka Y, Tsunematsu Y, Imashuku S; Japan LCH Study Group.
Intensification of induction therapy and prolongation of maintenance therapy did not improve the outcome of pediatric Langerhans cell histiocytosis with single-system multifocal bone lesions: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):192-198.
- 9) Tamura A, Ishida T, Saito A, Yamamoto N, Yokoi T, Uemura S, Nino N, Fujiwara T, Tahara T, Nakamura S, Kozaki A, Kishimoto K, Hasegawa D, Kosaka Y.
Low-dose azacitidine maintenance therapy after allogeneic stem cell transplantation for high-risk pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27284.
- 10) Tamura A, Uemura S, Matsubara K, Kozuki E, Tanaka T, Nino N, Yokoi T, Saito A, Ishida T, Hasegawa D, Umeki I, Niihori T, Nakazawa Y, Koike K, Aoki Y, Kosaka Y.
Co-occurrence of hypertrophic cardiomyopathy and juvenile myelomonocytic leukemia in a neonate with Noonan syndrome, leading to premature death. *Clin Case Rep*. 2018 May 8;6(7):1202-1207.
- 11) Ono A, Kishimoto K, Hasegawa D, Goldman RD, Kosaka Y.
Impact of adjuvant lorazepam with granisetron on chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):895-899.
- 12) Tamura A, Uemura S, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Hiroki H, Okano T, Imai K, Morio T, Kanegane H, Kosaka Y.

Hematopoietic cell transplantation for asymptomatic X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Nov 14;14:82.

2. 学会発表

- 1) 神戸陽子線センター：開設後1年の現状と課題、出水祐介他、平成30年11月14日、第60回小児血液・がん学会学術集会（京都）
- 2) 兵庫県下の小児がん診療施設におけるがん生殖医療への取り組みについての実態調査、中村さやか他、平成31年2月11日、第1回AYAがんの医療と支援のあり方研究会学術集会（名古屋）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

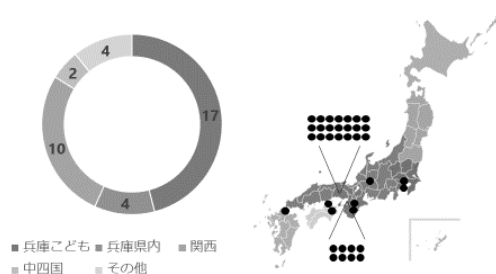


図1 患者居住地域

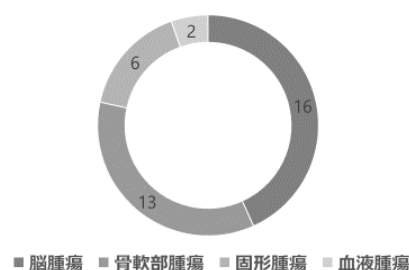


図2 原疾患

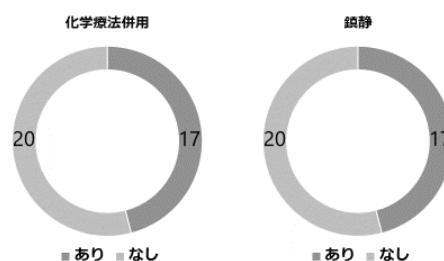


図3 化学療法併用と鎮静の有無