

## 悪性新生物疾患群についての検討

### 晩期合併症診療情報収集を企図した悪性新生物意見書の改訂提案

研究分担者：小原 明（東邦大学医学部医学科小児科学講座教授）  
七野 浩之（国立国際医療研究センター小児科医長）

#### 研究要旨

小児慢性特定疾病治療研究が、より一層実際の診療の場面で有効に活用され、また政策にも反映されるように、意見書を改訂することが必要である。積極的治療終了5年以後の小児悪性新生物関連の意見書の長期フォローアップ情報に着目した研究により、晩期合併症などの診療の必要性に関連する情報が不足していることが判明した。この研究結果に基づき、平成28年度は、急性白血病を例として、新規および継続意見書書式を作成し、意見書改定の提案を行った。平成29年度は新規医療意見書のモデルを作成し、それを関係医師に提案してこれに対するパブリックコメントを求めることを目的とした。新規申請意見書モデル、更新意見書モデルでは、診療状況の情報はチェックボックスを多用し、集計可能な書式とした。自由記載は制限した。継続意見書の項目立ては晩期合併症に関する項目を選定し、長期フォローアップの診療内容を充実させる診療ポイントを項目で示した。意見書モデルを提案しパブリックコメントを収取した。今後意見書を実用化することにより診療実態の把握に有効な情報の集計が可能になることが期待される。

#### A. 研究目的

（平成28年度）

平成27年度まで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年以後の意見書にある長期フォローアップ情報に着目して検討したが、晩期合併症の状況や診療必要性の情報は得られなかった。

意見書を改訂し、化学療法・放射線療法などの治療内容情報と、晩期合併症の状況を集計できる項目立てを提案することを研究目的とした。

（平成29年度）

小児慢性特定疾患治療研究をより一層実際の診療の場面で有効に活用され、また政策にも反映されるようにするために、意見書をよりよく改定するための問題点を抽出し、それを解消するように新規の意見書のモデルを作成する

ことを研究目的とした。

#### B. 研究方法

（平成28年度）

助成対象疾患「悪性新生物」の急性白血病を例にして、新規申請意見書、更新意見書を作成する。

診療状況、治療状況の情報はチェックボックスを用いた項目として、集計可能な書式とする。自由記載は制限した。継続意見書の項目立ては長期フォローアップの診療内容を充実させる診療ポイントを項目で示した。

（平成29年度）

積極的治療終了5年以後の小児悪性新生物関連の意見書にある長期フォローアップ情報に着目して課題を抽出し、それを活用した新規意見書書式のモデルを検討し、意見書を改訂し、

それを関係医師に提案してこれに対するパブリックコメントを求めた。

#### (倫理面の配慮)

28年度：該当しない。

29年度：本調査は、研究利用について同意がなされている小児慢性特定疾病登録データを用いて行われており、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査（受付番号：1637）による承認済である。

### C. 研究結果

(平成28年度)

#### 意見書提案

##### 1. 新規意見書（付表1）

臨床所見情報では、従来書式の完全自由記載を廃し、「肝腫大」等の具体的所見を項目立てした。「現在の状態」では、治療状況を「治療未開始・原病治療中・原病の治療終了し合併症の治療中・治療終了観察中」等として、診療状態を集計可能な項目とした。同様に病像についても「初回治療中寛解未確認・第一寛解期・第一再発・第二寛解・その他」等とした。

##### 2. 継続意見書（付表2）

経過情報として「これまでに行われた治療」に「化学療法・放射線治療・手術治療」項目を明記し、さらに放射線治療では照射部位情報を盛り込んだ。

「現在の状態」情報では、晩期合併症を意識した身体異常の項目立て、例えば「性腺・低身長」等を設定した。

今後の治療方針では、「治療終了者に対する計画的フォローアップレベル」項目を設定し、具体的なフォローアップ計画を尋ねることとした。

(平成29年度)

助成対象疾患「悪性新生物」の固形腫瘍群に対する意見書で収集する情報の共通項目を選定

した。また治療終了後の晩期合併症診療情報を収集することを企図した調査項目を可能な限り固形腫瘍と血液腫瘍で共通項目となるように選定した。これを基に、新規申請意見書モデル、更新意見書モデルを作成した。診療状況、治療状況の情報はチェックボックスを多用し、集計可能な書式とした。自由記載は制限した。継続意見書の項目立ては晩期合併症に関する項目を選定し、長期フォローアップの診療内容を充実させる診療ポイントを項目で示した。

### D. 考察

前年度27年度までの本研究班の分担研究では、小児慢性事業登録意見書情報の利活用可能性、特に治療必要患者数や診療状況、長期フォローアップ情報に着目して検討した。しかし症例把握の悉皆性が極めて不十分であること、治療終了後5年以後の情報不足が課題としてあげられた。さらに意見書に自由記載が多くあり、多くの情報が集計困難な状況にあった。

毎年発行する意見書は内容が構造化されれば年次経過を追うことができ、患者病歴として医療者ならびに患者本人・家族にも有用である。例えば「病像」情報では「初回治療中寛解未確認・第一寛解期など」がこれに当たる。治療内容では「放射線療法」の「照射部位」情報は長期フォローアップには必須情報である。

一方、悪性新生物診療においては晩期合併症を意識した長期フォローアップが重要であるが、身体のどこに着目して診療をするか、長期になればなるほど医師も患者も見落としがちになる。そこで晩期合併症を意識した身体異常の項目立て、例えば「性腺・低身長」などを「現在の状態」欄に項目立てすることで、啓発して診療内容充実を目指した。この具体的項目立ては患者本人への理解促進にも役立つと期待する。

さらに今回の提案では、今後の治療方針では、「治療終了者に対する計画的フォローアップレベル」項目を設定し、具体的なフォローアップ計画を尋ねることとした。このフォローアップ

プレベル定義は成書に記載されている、コンセンサスの得られやすいレベルを用いた。

平成 29 年度は意見書モデルを提案しパブリックコメントをもとめたが、意見の収集が乏しかった。今後意見書を実用化することにより患者診療の充実がなされ、また診療実態の把握に有効な情報の集計が可能になることが求められるが、十分な周知ができていないため、より一層のパブリックコメント収集を行い、改訂する必要がある。これが行えれば、より正確な実態把握、診療支援充実への情報整備が可能になると思われる。

## E. 結論

悪性新生物の申請意見書改訂を提案しパブリックコメントを収集した。意見書の項目立ては長期フォローアップの診療内容を充実させる診療ポイントを項目で示した。

## 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) Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Kakiuchi N, Sato Y, Ueno H, Tanaka H, Inukai T, Tomizawa D, Hasegawa D, Osumi T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Taneyama Y, Goto H, Taki T, Takagi M, Sanada M, Koh K, Takita J, Miyano S, Ogawa S, ○ Ohara A, Tsuchida M, Manabe A. Long-term outcome of 6-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*. 2016, doi 10.1038/leu.2016.274
- 2) Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M,

Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, ○ Ohara A, Kiyokawa N. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016, doi 10.3324/haematol.2016.151035

- 3) Keino D, Kinoshita A, Tomizawa D, Takahashi H, Ida K, Kurosawa H, Koike K, Ota S, Iwasaki N, Fujimura J, Yuza Y, Kiyotani C, Yamamoto S, Osumi T, Ueda T, Mochizuki S, Isoyama K, Hanada R, Tawa A, Manabe A, Toguchi Y, ○ Ohara A. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry shows prognostic significance in childhood acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics and negative FLT3-ITD: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol*. 2016;103:416–422.
- 4) Imamura T, Kiyokawa N, Kato M, Imai C, Okamoto Y, Yano M, Ohki K, Yamashita Y, Kodama Y, Saito A, Mori M, Ishimaru S, Deguchi T, Hashii Y, Shimomura Y, Hori T, Kato K, Goto H, Ogawa C, Koh K, Taki T, Manabe A, Sato A, Kikuta A, Adachi S, Horibe K, ○ Ohara A, Watanabe A, Kawano Y, Ishii E, Shimada H. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J*.

- 2016;6:e419.
- 5) Ishida Y, Qiu D, Maeda M, Fujimoto J, Kigasawa H, Kobayashi R, Sato M, Okamura J, Yoshinaga S, Rikiishi T, Shichino H, Kiyotani C, Kudo K, Asami K, Hori H, Kawaguchi H, Inada H, Adachi S, Manabe A, Kuroda T. Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2016, 21(3), 506–516
  - 6) Matsui M, Yamanaka J, Shichino H, Sato N, Kubota K, Matsushita T. FDG-PET/CT for detection of extramedullary disease in 2 pediatric patients with AML. *J Pediatr Hematol Oncol.* 38 (5),2016 398–401
  - 7) Kimikazu Matsumoto, Hiroyuki Shichino, Hiroshi Kawamoto, Yoshiyuki Kosaka, Motoaki Chin, KojiKato, Hideo Mugishima: Phase I study of perifosine monotherapy in patients with recurrent or refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;e26623
  - 8) Okuma H, Noto N, Tanikawa S, Kanezawa K, Hirai M, Shimozawa K, Yagasaki H, Hiroyuki Shichino, Takahashi S. Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: Assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography. *J Cardiol.* 2017 Feb 23
  - 9) Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, Katsube Y, Mitani Y, Yoshikane Y, Ichida F, Matsushita T, Hiroyuki Shichino, Shiraishi I, Abe J, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Serum Tenascin-C as a Novel Predictor for Risk of Coronary Artery Lesion and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease- A Multicenter Retrospective Study. *Circ J.* 2016 Oct 15 Vol. 80 (2016), No. 11 pp. 2376-2381.
  - 10) Ishida Y, Qiu D, Miho Maeda, Fujimoto J, Kigasawa H, Kobayashi R, Sato M, Okamura J, Yoshinaga S, Rikiishi T, Hiroyuki Shichino, Kiyotani C, Kudo K, Asami K, Hiroki Hori, Kawaguchi H, Inada H, Adachi S, Atsushi Manabe, Kuroda T. Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2015 Nov 30 June 2016, Volume 21, Issue 3, pp 506–516
  - 11) Matsui M, Yamanaka J, Hiroyuki Shichino, Sato N, Kubota K, Matsushita T. FDG-PET/CT for Detection of Extramedullary Disease in 2 Pediatric Patients With AML. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Nov 3 July 2016 - Volume 38 - Issue 5 - p 398–401
  - 12) Matsui M, Okuma Y, Yamanaka J, Uryu H, Sato N, Shichino H, Matsushita T. Kawasaki disease refractory to standard treatments that responds to a combination of pulsed methylprednisolone and plasma exchange: Cytokine profiling and literature review. *Cytokine.* 2015 Aug;74(2):339-42.
  - 13) Yagasaki H, Shichino H, Shimizu N, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T, Takahashi S. Nine-year follow-up in a child with chromosomal integration of human herpesvirus 6 transmitted from an unrelated donor through the Japan

Marrow Donor Program. Transpl Infect Dis. 2015 Feb;17(1):160-1

- 14) 松井基浩,七野浩之:ベトナムの小児医療の現状.映像情報メディカル 49(3),66-70,2017March
- 15) 七野浩之,山中純子,瓜生英子,田中瑞恵,吉本優里,松井基浩,文野誠久,菱木知郎,土井崇,谷ヶ崎博,副島俊典,浅妻伴,大野孝,野澤久美子,宮寄治,堤義之,米田光宏,松本公一,佐藤典子:ベトナムの小児がん医療に対する国際医療支援の経緯と概要.映像情報メディカル 49(3),56-61,2017March
- 16) 袖野 美穂,大熊 喜彰,新井 勝大,柳 忠宏,瓜生 英子,奥野 安由,佐藤 典子,松下 竹次,七野 浩之:MCT ミルクが有効であった蛋白漏出性胃腸症の乳児例.金沢大学十全医学会雑誌 (0022-7226)125 巻 2 号 Page50-54(2016.06)
- 17) 本田 真梨,田中 瑞恵,細川 真一,木内 英,赤平 百絵,七野 浩之,佐藤 典子,松下 竹次:HIV 感染母体から出生した児に対する 12 時間毎 Zidovudine 予防投与の試み.日本小児科学会雑誌 (0001-6543)120 巻 4 号 Page777-780(2016.04)
- 18) 家原知子,七野浩之,檜山英三,松本公一,米田光宏: 第 6 章 神経芽腫. 199-250,小児がん診療ガイドライン 2016 年版 一般社団法人日本小児血液・がん学会,金原出版,東京,2016
- 19) 七野浩之:第 I 部総論 第 2 章 小児がん D 小児がんにおける治療法〔抗がん化学療法〕 2 抗がん薬各論 e. プラチナ製剤. 小児血液・腫瘍学 134-136, 特定非営利活動法人 日本小児血液・がん学会,診断と治療社,東京,2015
- 20) 佐藤典子,七野浩之:第 II 部 各論(疾患) 第 1 章 血液・造血器疾患 C 免疫異常 2 続発性免疫不全症. 小児血液・腫瘍学 429-433, 特定非営利活動法人 日本小児血液・がん学会,診断と治療社,東京,2015

## 2. 学会発表

- 1) Shichino H. Pediatric Oncology and Blood Transfusion for these patients in Japan. Education Symposium on Blood transfusion Service in Myanmar, Yangon, Myanmar January 2017.
- 2) 七野浩之,山中純子,瓜生英子,田中瑞恵,吉本優里,松井基浩,文野誠久,菱木知郎,土井崇,谷ヶ崎博,長谷川大一郎,副島俊典,浅妻伴,大野孝,野澤久美子,宮寄治,堤義之,米田光宏,松本公一,佐藤典子:クラウド型遠隔画像診断システムと小児がんの国際医療支援. 第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会,愛媛, 2017 年 11 月

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許情報/実用新案登録/その他  
なし/なし/なし





