

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

「近畿ブロックにおける小児がん患者の集約化の現況」

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

小児がん患者とその家族が安心して適切な医療や支援を受けられるような環境の整備を目指して、十分な経験と支援体制を有する医療機関として、平成 25(2013)年2月に、全国に15か所の小児がん拠点病院、平成 26(2014)年2月に2か所の中央機関が整備された。同事業においては、小児がん拠点病院を中心としたネットワークによる診療体制の構築を進めることにより診療の集約化と均てん化が達成されることが期待されている。2019年11月には拠点病院は、地域の「質の高い医療及び支援を提供するための一定程度の医療資源の集約化」を図るために、小児がん拠点病院によりそれぞれの目的に応じた、小児がん連携病院が指定された。

本研究では情報公開様式により収集される患者情報を活用し、小児がん診療における均てん化と集約化の達成状況を明らかにし、課題抽出を試みた。

A. 研究目的

近畿ブロックにおける小児がん患者診療状況を調査し、小児がん拠点病院事業が小児がん患者診療の集約化に及ぼす影響と課題を考察する。

る集約化の現況並びに課題を明らかにする。

対象と方法：近畿圏内の各小児がん拠点病院及び小児がん連携病院から収集された情報公開様式に記載された患者原疾患（初発、再発）、小児がん入院患者延べ数、小児がん入院患者延べ日数などの診療情報を抽出し、年度毎の患者数並びに入院延べ日数等を分析する。また日本小児血液・がん学会の公開データより小児がん拠点病院並びに小児がん診療病院における専門医充足状況（小児がん専門医、小児がん認定外科医）と患者分布を比較することにより圏内の小児がん診療の課題抽出を

B. 研究方法

研究手法：記述疫学研究

概要：近畿県内の7つの府県〔滋賀県、京都府、大阪府、奈良県、和歌山県、兵庫県、（2016年以降は福井県を含む）〕に位置する小児がん拠点病院及び小児がん連携病院から収集した小児がん診療実績および施設情報を分析し、施設間連携、小児がん診療におけ

試みる。

- (1) 近畿圏内における小児がん診療施設の地理的分布状況と小児がん専門医の分布状況
- (2) 情報公開様式から見た小児がんの地理的分布と拠点病院における診療占拠率
- (3) 症例数ベースで見た小児がん診療における小児がん拠点病院への患者集約化状況
- (4) 小児脳腫瘍の診療患者数、施設毎症例数の年次推移

- ・大阪母子医療センター
- ・日本赤十字社和歌山医療センター
- ・和歌山県立医科大学附属病院
- ・神戸大学医学部附属病院
- ・兵庫医科大学病院
- ・兵庫県立尼崎総合医療センター

類型（２）特定のがん種等についての診療を行う連携病院

- ・福井県立病院
- ・兵庫県立がんセンター
- ・神戸陽子線センター

C. 研究結果

- (1) 近畿圏内における小児がん診療施設の地理的分布状況

近畿ブロックにおいては2019年11月に近畿ブロック小児がん拠点病院連携協議会により小児がん連携病院が指定され、それぞれ目的に応じて下記のごとく3つのカテゴリーに分類された（表1）。

類型（１）地域の小児がん診療を行う連携病院

- ・福井大学医学部附属病院
- ・滋賀医科大学医学部附属病院
- ・大津赤十字病院
- ・京都市立病院
- ・舞鶴医療センター
- ・奈良県立医科大学附属病院
- ・近畿大学病院
- ・北野病院
- ・大阪市立大学医学部附属病院
- ・大阪赤十字病院
- ・大阪大学医学部附属病院

類型（３）小児がん患者等の長期の診療体制の強化のための連携病院

- ・福井赤十字病院
- ・京都桂病院
- ・近畿大学奈良病院
- ・天理よろづ相談所病院
- ・松下記念病院
- ・明石市立市民病院
- ・加古川中央市民病院
- ・神戸市立西神戸医療センター
- ・姫路赤十字病院
- ・北播磨総合医療センター

一方、2019年11月時点で近畿ブロック圏内における小児血液・がん専門医は47名であり、このうち小児がん拠点病院において診療に従事する者は17名（京都府11名、大阪府2名、兵庫県4名）、小児がん連携病院において診療に従事する者が26名（福井県2名、滋賀県3名、京都府3名、大阪府13名、奈良県1名、和歌山県1名、兵庫県3名）、小児がん診療に従

事しないものが4名（大阪府3名、兵庫県1名）であった。小児血液・がん指導医（暫定指導医を含む）を加えると小児血液・がん専門医／（暫定）指導医は65名であり、このうち小児がん拠点病院において診療に従事する者は21名（京都府12名、大阪府4名、兵庫県5名）、小児がん連携病院において診療に従事する者は31名（福井県2名、滋賀県3名、京都府5名、大阪府13名、奈良県2名、和歌山県1名、兵庫県5名）、小児がん診療に従事しないものが11名（滋賀県1名、京都府1名、大阪府6名、兵庫県3名）であった。

(2) 情報公開様式から見た小児がんの地理的分布と拠点病院における診療占拠率

情報公開様式（2014年～2018年）から見た小児がんの地域分布を図に示す（図1：初発悪性腫瘍全症例、図2：造血器腫瘍、図3：固形腫瘍）。2014年から2018年の5年間に報告された初発悪性腫瘍総計は2422例であり、大阪府（1039例、43%）、兵庫県（654例、27%）、京都府（394例、16%）、滋賀県（114例、5%）、和歌山県（94例、4%）、奈良県（78例、3%）、福井県（49例、2%）の順に症例が多かった。それぞれの地域における小児がん拠点病院における症例占拠率（拠点病院症例数／県内総症例数）は、京都府（371例／394例：94%）、兵庫県（428例／654例：65.4%）、大阪府（589例／1039例：

56.7%）の順であった。近畿圏全体における小児がん拠点病院における初発例の症例占拠率は57.3%（1388例／2422例）であった。初発造血器腫瘍、初発固形腫瘍の小児がん拠点病院における症例占拠率はそれぞれ、54.8%（605例／1104例）、59.4%（783例／1318例）であり、固形腫瘍の方が造血器腫瘍より拠点病院における症例占拠率が高かった。

再発例の小児がんの地域分布を図に示す（図4：再発悪性腫瘍全症例、図5：再発造血器腫瘍、図6：再発固形腫瘍）。2014年から2018年の5年間に報告された再発悪性腫瘍総計は304例であり、大阪府（149例、49%）、京都府（74例、25%）、兵庫県（5例、20%）、奈良県（7例、2%）、滋賀県（5例、2%）、和歌山県（4例、1%）、福井県（4例、1%）の順に症例が多かった。それぞれの地域における小児がん拠点病院における症例占拠率は、兵庫県（56例／61例：91.8%）、京都府（64例／74例：86.5%）、大阪府（100例／149例：67.1%）の順であった。近畿圏全体における小児がん拠点病院における再発症例の症例占拠率は72.4%（220例／304例）であった。再発造血器腫瘍、再発固形腫瘍の小児がん拠点病院における症例占拠率はそれぞれ、64.1%（93例／145例）、79.9%（127例／159例）であり、固形腫瘍の方が造血器腫瘍より拠点病院における症例占拠率が高かった。

(3) 症例数ベースで見た小児がん診療における小児がん拠点病院への患者集約化状況

年次毎の初発症例数の推移を図に示す（図7：初発全症例、図8：初発造血器腫瘍、図9：初発固形腫瘍）。初発全症例、初発造血器腫瘍、初発固形腫瘍のいずれにおいても小児がん拠点病院の症例占拠率は50-60%と高いものの、2014-2015年より2016-2018年において小児がん拠点病院の症例占拠率が低い傾向がみられた（図7-図9）。

年次毎の再発症例数の推移を図に示す（図10：再発全症例、図11：再発造血器腫瘍、図12：再発固形腫瘍）。再発全症例、再発造血器腫瘍、再発固形腫瘍のいずれにおいてもバラつきはあるものの、2014-2016年より2017-2018年において小児がん拠点病院の症例占拠率が低い傾向がみられた（図10-図12）。

（4）小児脳腫瘍の診療患者数、施設毎症例数の年次推移

近畿ブロックにおける小児脳腫瘍の年次毎診療患者数を図に示す（図13）。2014年から2018年までの全小児脳腫瘍患者数の拠点病院における症例占拠率（小児がん拠点病院/全症例）は平均61.9%（292例/472例）（2014年：75.9%、2015年：64.5%、2016年：47.6%、2017年：63.7%、2018年：59.0%）であった。施設毎の年間小児脳腫瘍診療数（図14）はおよそ半数の施設が年間0-1例/年であり、施設当たりの年間小児脳腫瘍の診療数が10例以上の経験豊富な施設は全体の約1割に過ぎなかった（図14）。

D. 考察

小児がん拠点病院事業は、小児がん患者とその家族が安心して適切な医療や支援を受けられるような環境の整備を目指して整備され、十分な経験と支援体制を有する医療機関として、平成25（2013）年2月に、全国に15か所の小児がん拠点病院、平成26（2014）年2月に2か所の中央機関が整備された。年間2000人から2500人程度に過ぎない小児がん患者の診療の質の向上のためには「選択と集中」の観点から整備が行われており、小児がん拠点病院を中心としたネットワークによる診療体制の構築を進めることにより診療の集約化と均てん化が達成されることが期待されている。2019年11月には拠点病院は、地域の「質の高い医療及び支援を提供するための一定程度の医療資源の集約化」を図るために、小児がん拠点病院によりそれぞれの目的に応じた、小児がん連携病院が指定された。

本研究では近畿ブロックにおける7府県の医療圏において診療される年間約500例の新規悪性腫瘍のうち57.3%、年間約60例再発例のうち72.4%が小児がん拠点病院で診療されていることが明らかとなった。造血器腫瘍、固形腫瘍のいずれにおいても初発症例の集約化の程度が鈍化していることは診療の均てん化が一定程度図られていることを示唆しており、集約化の鈍化は小児血液・がん専門医/指導医が地域内で広く配置され空白地域が少ない地域の特性を反映しているものと推測される。調査期間（2014年-2018年）の初発悪性腫瘍患者総数は2422例であったが、このうち1388例が小児がん拠点病院、残る1034例が小児がん連携病院で診療されている。小児血液・がん

専門医一人当たりの新患数をみると、小児がん拠点病院で81.6例(専門医一人当たり年間16例)、小児がん連携病院で39.8例(専門医一人当たり年間8例)であった。また、小児血液・がん専門医/(暫定)指導医一人当たりの新患数では66例(専門医・指導医一人当たり年間13例)、小児がん連携病院で33例(専門医・指導医一人当たり年間6.7例)とほぼ2倍であった。拠点病院整備事業の選択と集中の成果と拠点病院/連携病院の専門医偏在により均衡が成り立っているものと推測された。

一方、再発例については初発例に比して小児がん拠点病院への集約化が進んでいることが示された。特に再発固形腫瘍は小児がん拠点病院で診療を受けた例が多く、難治例が小児がん拠点病院に紹介されている実態を反映しているものと考えられる。その点で小児がん拠点病院においては再発難治例に焦点を当てた治験や臨床試験を実施する体制を整備することが期待される。再発難治例に対する診療をより集約化し、結果として治療全体の底上げを図るためには小児がん拠点病院に所属する専門医の治験や臨床試験における負担軽減を図ることも課題に挙げられるかもしれない。

小児がん拠点病院において固形腫瘍の集約化が進む傾向にあることは、小児脳腫瘍でより顕著である。調査対象となった近畿ブロック内の小児がん診療施設のうちおよそ半数は脳腫瘍の診療経験が年間1例以下と不足している。小児がんを専門とする外科医の偏在が脳外科領域でより顕著であることが原因と考えられる。今後稀少な脳腫瘍や肉腫などの固形腫瘍についてはセンター化を加速し、小児内科のみならずブロック内の

人材の交流、若手医師の研修機会の拡張、積極的な学術交流を通じて経験と技術の均てん化を図ることが期待される。

E. 結論

近畿ブロック内の小児がん拠点病院、小児がん診療病院から得られた情報公開様式から患者集約化の現況と課題を抽出した。初発例に比して再発例でより患者集約化が進んでいることが明らかとなった。小児脳腫瘍、再発固形腫瘍等特定のがん種では専門医の偏在の結果、顕著な患者集約化が進んでおり、小児がん拠点病院における負担増の一因となっている可能性がある。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

1) Prognostic analysis of pediatric acute megakaryoblastic leukemia by chimeric fusion genes screening. Tamefusa K, Fukutake K, Ishida H, Tamura A, Endo M, Hamamoto K, Koga Y, Yamada M, Kanamitsu K, Fujiwara K, Washio K, Shimada A. Rinsho Ketsueki. 2019;60(2):99-105.

2) Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H, Yumura-Yagi K,

- Hara J, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS). *Int J Hematol.* 2019 Apr;109(4):477-482. doi: 10.1007/s12185-019-02599-w..
- 3) Comparison of conditioning regimens for autologous stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study in Japan. Sakaguchi H, Muramatsu H, Hasegawa D, Kudo K, Ishida H, Yoshida N, Koh K, Noguchi M, Shiba N, Tokimasa S, Fukuda T, Goto H, Miyamura T, Nakazawa Y, Hashii Y, Inoue M, Atsuta Y; Pediatric AML Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jan;66(1):e27459.
- 4) Pazopanib maintenance therapy after tandem high-dose chemotherapy for disseminated Ewing sarcoma. Tamura A, Yamamoto N, Nino N, Ichikawa T, Nakatani N, Nakamura S, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Yoshida M, Akasaka Y, Hasegawa D, Kosaka Y. *Int Cancer Conf J.* 2019 Feb 14;8(3):95-100.
- 5) Early posttransplant plasma ADAMTS13 activity changes in stem cell transplantation: a prospective study in 46 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* Kishimoto K, Hasegawa D, Kawasaki K, Tamura A, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Ishida T, Kosaka Y. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Mar 19. doi: 10.1038/s41409-019-0506-4.
- 6) Robust programmed cell death-1 expression in a subset of Ewing sarcoma in contrast to Ewing-like sarcoma. Tamura A, Yoshida M, Yamamoto N, Nino N, Ichikawa T, Nakatani N, Nakamura S, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Kosaka Y. *Clinic in Oncology* 2019. 4(1586): 1-4.
- 7) Predisposing factors and mortality in proven and probable invasive fungal disease in a pediatric referral center: a 5-year experience. Kishimoto K, Kasai M, Kawamura N, Ito Y, Yoshida M, Hasegawa D, Kawasaki K, Kosaka Y. *World J Pediatr.* 2019 Jun;15(3):270-275.
- 8) Dynamics of Minimal Residual Disease in Neuroblastoma Patients. Review. Uemura S, Ishida T, Kyae Mon Thwin K, Yamamoto N, Tamura A, Kishimoto K, Hasegawa D, Kosaka Y, Nino N, San Lin K, Takafuji T, Mori T, Iijima I, and Nishimura N. *Front Oncol* 2019 Jun 4;9:455. doi: 10.3389/fonc.2019.00455.
- 9) Presacral malignant teratoid neoplasm in association with pathogenic DICER1 variation. Nakano Y, Hasegawa D, Stewart DR, Schultz KAP, Harris AK, Hirato J, Uemura S, Tamura A, Saito A, Kawamura A, Yoshida M, Yamasaki K, Yamashita S, Ushijima T, Kosaka Y, Ichimura K, Dehner LP and D. Ashley Hill. *Modern Pathology*, 2019 Jul 11. doi: 10.1038/s41379-019-0319-4.
- 10) Vitamin B12 deficiency anemia in an exclusively breastfed infant born to an ileum-resected mother. Tamura A, Nino N, Yamamoto N, Ichikawa T, Naito A, Nakatani N, Nakamura S, Saito A, Kozaki A, Kousaku Matsubara K, Kishimoto K, Ishida T, Shigematsu Y, Hasegawa D, Kosaka Y. *Pediatr Neonatol.* 2019 Oct;60(5):579-580.

11) A deep intronic mutation of c.1166-285 T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). Tozawa Y, Abdrabou SSMA, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M. Clin Immunol. 2019 Sep 5;208:108256.

12) Hematopoietic stem cell transplantation in solid organ recipients with emphasis on transplant complications: a nationwide retrospective survey on behalf of the JSHCT, transplant complications working group. Shinohara A, Oshima K, Fuji S, Umeda K, Kako S, Kurokawa M, Tsukada N, Kasai M, Kondo T, Hashii Y, Nakamae H, Ikegame K, Kosaka Y, Shimada A, Nawa Y, Makoto Y, Yoshiko A, Fukuda T, Tanaka J, Ogata M. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Sep 5. pii: S1083-8791(19)30561-0.

13) Clinical characteristics, treatment, and survival outcome in a cohort of pediatric patients with atypical teratoid/rhabdoid tumor: a retrospective study by the Japan Children's Cancer Group. Yamasaki K, Kiyotani C, Terashima K, Watanabe Y, Kanamori M, Koga Y, Hata N, Iwasaki F, Goto H, Koh K, Kurihara J, Tokunaga S, Arakawa Y, Hasegawa D, Kosaka Y, Hara J. Journal of Neurosurgery: Pediatrics 2019 in press.

14) Level of seven neuroblastoma-associated mRNAs detected by droplet digital PCR is associated with tumor relapse/regrowth of high-risk neuroblastoma patients. Thwin KKM, Ishida T, Uemura S, Yamamoto N, Lin

KS, Tamura A, Kozaki A, Saito A, Kishimoto K, Mori T, Hasegawa D, Kosaka Y, Nino N, Takafuji S, Iijima K, and Nishimura N. Journal of Molecular Diagnostics 2019 in press.

15) Disordered hemostasis associated with severely depressed fibrinolysis demonstrated using a simultaneous thrombin and plasmin generation assay during L-asparaginase induction therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Ishihara T, Nogami K, Ochi S, Ishida T, Kosaka Y, Sawada A, Inoue M, Osone S, Imamura T, Hosoi H, Shima M. Pediatr Blood Cancer. 2019 Sep 25:e28016. doi: 10.1002/pbc.28016.

16) Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society of Hematopoietic Cell Transplantation". Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Kamimura T, Onizuka M, Kato K, Kobayashi H, Sasahara Y, Sawa M, Sawada A, Hasegawa D, Masuko M, Miyamoto T. Bone Marrow Transplant. 2019 in press

2 . 学会発表

1) 小児がん拠点病院における Quality Indicator., 小松 裕美, 井口 晶裕, 笹原 洋二, 康 勝好, 湯坐 有希, 後藤 裕明, 高橋 義行, 平山 雅浩, 滝田 順子, 家原 知子, 井上 雅美, 小阪 嘉之, 川口 浩史, 田口 智章, 木下 義晶, 米田 光宏, 瀧本 哲也, 松本 公一
日本小児血液・がん学会(広島)2019年11月

2) 小児専門医療機関における緩和ケア
チームの展開. 関口 典子, 池島 典之,
神前 愛子, 岸本 健治, 後藤 恵美, 塚
田 友紀, 中谷 扶美, 乗松 耕平, 大前
隆広, 藤井 美有, 小阪 嘉之. 第 24 回
日本緩和医療学会(横浜)2019年6月

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