

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

**小児がん経験者の晩期合併症及び
二次がんに関する長期フォローアップシステム
の整備に関する研究**

(課題番号：H25 - がん臨床 - 一般 - 003)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒田 達夫

平成26(2014)年 3月

目 次

総括研究報告

- 小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関する長期フォローアップシステムの整備に関する研究…………… 1
＜黒田 達夫＞

分担研究報告

1. 小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究…………… 17
＜石田 也寸志＞
2. 小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究…………… 21
＜田口 智章＞
3. 「小児がん長期フォローアップのための地域がん登録資料の活用」に関する検討…………… 29
＜三上 春夫＞
4. 大阪府がん登録モデルに関する研究…………… 35
＜井岡 亜希子＞
5. 長期フォローアップモデルネットワーク構築…………… 39
＜前田 美穂＞
6. 長期フォローアップセンター構想…………… 49
＜藤本 純一郎＞

7 . 小児がん登録と長期フォローアップのための情報システム構築……………	52
< 瀧本 哲也 >	
8 . 北海道における小児がんの経験者の実態調査……………	57
< 小林 良二 >	
9 . 東北大学病院における小児がん経験者の実態調査……………	59
< 笹原 洋二 >	
10 . 日本大学における小児がん経験者の実態調査 とフォローアップの実施……	62
< 麦島 秀雄 >	
11 . 二次がん発生に関する検討……………	64
< 気賀沢 寿人 >	
12 . 静岡県立こども病院における小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関する フォローアップシステムの整備に関する研究……………	65
< 工藤 寿子 >	
13 . 小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関するフォローアップシステムの 整備に関する研究……………	68
< 出口 隆生 >	
14 . 新潟県立がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査……………	71
< 浅見 恵子 >	
15 . 大阪府立母子保健総合医療センターにおける小児がん経験者の実態 調査……………	73
< 井上 雅美 >	
16 . 九州がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査 二次がん発症例の追跡結果……………	76
< 岡村 純 >	
17 . 小児がん経験者の自立状況の把握と支援……………	80
< 稲田 浩子 >	

18 . 小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための 長期フォローアップセンター構築に関する研究……………	82
＜足立 壯一＞	

研究成果の刊行に関する一覧表 -----	85
-------------------------	----

研究成果の刊行物・別冊 -----	91
----------------------	----

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
平成25年度 総括研究報告書

**小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関する
長期フォローアップシステムの整備に関する研究**

課題番号 : H25 - がん臨床 - 一般 - 003

代表研究者 黒田 達夫 慶應義塾大学 外科学（小児外科）教授

研究要旨 希少疾患でありながらがん治療により現在では約7割の症例が長期生存になると言われる小児がんで、本邦の人口ベースによる小児がん発生動態ならびに二次がんをはじめとする治療後晩期の合併症の把握は重要な課題であり、平成22年度からの昨期の研究班において、はじめて preliminary な中間解析結果が報告された。本研究課題では、小児がんの新規発症の悉皆的捕捉から二次がんなど晩期合併症にいたる長期フォローアップ情報をシームレスに管理、解析する方法について、仮想的な長期フォローアップ情報センターを研究班で分担して運用し、検証・検討を行った。昨期の研究班で集積したデータの継続的更新とクリーニングを加えてより詳細な解析を行い、小児がん発生動態、二次がんなど晩期合併症の解析結果を更新した。研究モデルとして日本小児血液・がん学会のオンライン登録システムを継続的に運用した結果、本邦で年間2,100例前後の新規発症小児がん症例が捕捉された。高い捕捉率を維持するために院内がん登録と連携した大阪府のシステム、広域地域がん登録と連携した千葉県登録システムの開発や、日本小児外科学会との学会連携による登録作業効率化などが進められた。また民間の医療情報管理企業と連携した長期フォローアップ情報の利用、患者家族へのフィードバックについても検討された。二次がんに関しては、データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例中、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍6.7%などが多かった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%($\pm 0.2\%$)、20年で3.9%($\pm 0.5\%$)、30年で8.1%($\pm 1.5\%$)で、内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。危険因子の統計学的検索で、網膜芽細胞腫、骨軟部肉腫、同種移植などが有意の予後予測因子として示唆された。二次がん以外の合併症に関しては1,237例につき中間解析が行なわれ、晩期合併症として内分泌疾患が20.4%と最も多く、骨筋肉障害がこれに次ぐことが明らかにされた。予測晩期合併症の確率と治療終了時のフォローアップレベル判定の関係を検討した結果、予測晩期合併症の確率(中央値)はレベル1で0.21、レベル2で0.20、レベル3で0.36、レベル4で0.61、レベル5Aでは、0.39であった($r=0.64$, $p<0.001$)。結論として、小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する体制とそれを管理する恒常的な長期フォローアップ情報センターの構築が必要と考えられた。これにより本邦の小児がん発生動態の把握、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

分担研究者

藤本 純一郎：国立成育医療研究センター
臨床研究センター長

瀧本 哲也：国立成育医療研究センター
臨床研究センター
臨床研究推進室長

前田 美穂：日本医科大学小児科 教授

石田 也寸志：愛媛県立中央病院 小児医療セン
ター センター長

田口 智章：九州大学小児外科 教授

三上 春夫：千葉県がんセンター研究局
がん予防センター
疫学研究部 部長

松田 智大：国立がん研究センター
がん対策情報センター
がん情報・統計部・がん登録・
がん疫学 研究員

井岡 亜希子：大阪府立成人病センター
がん予防情報センター
企画調査課、がん疫学
課長補佐

清谷 知賀子：国立成育医療研究センター
小児固形腫瘍科 医員

池田 均：独協医科大学越谷病院
小児外科 教授

小林 良二：札幌北病院 小児科 部長

笹原 洋二：東北大学 小児科 講師

妻島 秀雄：日本大学 小児科 教授

気賀尺 寿人：神奈川県立小児医療センター
臨床研究所長

工藤 寿子：静岡県立こども医療センター
血液腫瘍科 科長

浅見 恵子：新潟県立がんセンター 小児科 部長

堀部 敬三：国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター長

井上 雅美：大阪府立母子保健総合医療センター
血液・腫瘍科 主任部長

小林 正夫：広島大学 小児科 教授

岡村 純：国立病院機構九州がんセンター
小児科 部長

稲田 浩子：久留米大学 地域医療推進
（小児科）助教

足立 壮一：京都大学 血液腫瘍学 教授

A. 研究目的

1. 本研究の背景

平成 22 年度より前年度までの「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究(H22 - がん臨床 - 一般 - 040、研究代表者：黒田 達夫)」において、小児がん登録の問題と、小児がん生存者の長期フォローアップの問題が検討された。欧米先進国においては小児がんの発生数はほぼ人口ベースで把握されているが、本邦においてはこれまで人工ベースの小児がん発症数に関する正確な情報が得られていなかった。本邦では地理的理由や国民性から小児がん治療機関の集約化が困難な現状があり、正確な死亡動向も把握できておらず、臨床研究や晩期合併症のリスク評価の大きな障害になっている。成人癌の領域では地域拠点病院を中心とした院内登録の推進により、腫瘍発生動態は相当正確に把握が可能であるが、成人癌に比較して遥かに発症数の少ない小児がんでは可及的に悉皆性の高い登録システムを運用しなければ、腫瘍発生動態の把握には至らない。研究班の調査の中でも、地域がん登録が捕捉している症例は拠点病院で治療された症例に限定され、悉皆性には限界があることが指摘された。小児

がん領域では複数の登録システムが稼働しているが、個々の登録システムの捕捉率は十分満足できるものではなく、登録作業も排他的で非効率なものであった。平成 21 年より日本小児がん学会では小児固形悪性腫瘍の全数把握のためのオンライン登録を開始し、高い登録率が見込まれているが、地域がん登録や関連学会の登録などとの連携は希薄である。そこで研究班では日本小児血液・がん学会のオンライン登録システムをモデルシステムとして、関連学会やモデル地区における地域がん登録システムと、この小児がん登録システムの連携運用法を模索、検証することにより、本邦における新規発症小児がん症例の推定概ね 8 割を超える捕捉率を達成した。

本来的には、発症時に捕捉・登録された症例の情報に長期フォローアップ情報がリンクして追加されれば、極めて円滑かつシームレスに、小児がんの発症から晩期合併症までの臨床情報が把握され、データベースの構築ができる。このデータベースの解析から、二次がんや他の小児がん生存者の晩期合併症の実態や、危険因子の同定が可能になる。しかしながら、発症時登録の悉皆性をあげて、小児がん発症の動態を性格に把握しようとするれば、登録業務の負担を低減するために個人情報の取り扱いを避け、インフォームドコンセントのハードルを下げる必要がある。一方でインフォームドコンセントを取得して個人情報を扱わなければ長期フォローアップデータは成立しない。この大きな相反する課題をどのように両立するかは解決の難しい重要な問題となっていることが認識された。

そこで本研究課題に先行する昨期の研究班においてはこれらの医療情報の管理を一元化する長期フォローアップセンター構想が提言された。小児がんの臨床像の実態把握には、広域で長期の医療的監視を行うシステムが必要である。長

期フォローアップセンターは、発症時登録から晩期合併症まで全国の小児がん臨床情報を管理するとともに、その解析から適切な長期フォローアップの在り方を情報発信し、長期フォローアップの臨床指針を検証、制御する仮想の機関であり、研究を進める中で、これが経済基盤の安定した公的機関として設置され、継続的に運営される事の必要性が提言された。加えて長期フォローアップに関する情報を患者家族や治療担当者への還元などを行うシステムの開発も医療サービス向上の観点から重要と考えられた。2013 年に稼働を始めた小児がん拠点病院、さらに小児がん中核病院の体制の中でこのような機関の整備が望ましいものとされたが、検討すべき具体的な課題も多く、実現には至っていない。

前年度までの「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究（H22 - がん臨床 - 一般 - 040、研究代表者：黒田達夫）」研究班の主な成果を具体的にまとめる。

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録システムを開発、運用し、年間 2,000 例規模の新規発症小児がん症例をデータベース化した。

(2) 地域がん登録、関連学会小児がん登録との連携に関する検討

大阪府がん登録モデルや千葉県地域がんモデルと連携した小児がん登録、ならびにこれと連動した長期フォローアップシステムを開発し、全国展開の問題点を検討した。また、九州地域での日本小児外科学会悪性腫瘍一次登録と上記登録を連動させて、良好な運用を維持した。

(3) 二次がん発症に関する調査

研究参加 16 施設の小児がん経験者 12,123 例中、二次がん発生と考えられた 181 例のデータを収集した。データクリーニングや詳細解析は

今年度の課題となったが、データクリーニング前の初期解析では、二次がんの累積発症率は10年1.4%、20年3.0%、30年8.1%であった。

(4) 長期フォローアップセンター構想の検討

小児がん登録や長期フォローアップについて、小児がんの中核機関・拠点病院構想の枠内で恒常的な長期フォローアップセンターを設置して、小児がん患者全数把握、フォローアップの統括とともに、情報の集積・解析や発信を集約的に行う体制が答申された。

これらの先行研究の成果を踏まえて、平成25年度より本研究班が組織された。単年度の研究機関ではあったが、研究班では昨期研究班の提言に沿って、研究班全体が仮想的長期フォローアップセンターとして諸種の事業を進め、その段階ででてくる様々な問題を検証することを一つの目標とした。まず、新規発症例の登録や関連の登録システムとの連携システムの改良を継続し、より悉皆的な本邦の小児がん発生動態の把握を目指した。

リング、長期フォローアップ情報の更新と二次、三次の確認作業を行い、な集計・分析を行って、より詳細な二次がん情報を得る事を目的とした。この解析により、リスク因子の同定やその統計学的評価が目指された。

同時に小児がん長期生存者における二次がん意外の晩期合併症に関しても、すでに構築された小児がんの拠点病院のネットワークを通して調査を進め、その実態把握から現行の長期フォローアップガイドライン、リスクレベル判定の妥当性を検討することを目的とした。

これら仮想センターにおける情報管理や解析実務の検証から、小児がん生存者の晩期合併症や二次がんに関する長期フォローアップシステムの在り方を検討する事を、本研究班の最終的な目標と位置づけた。

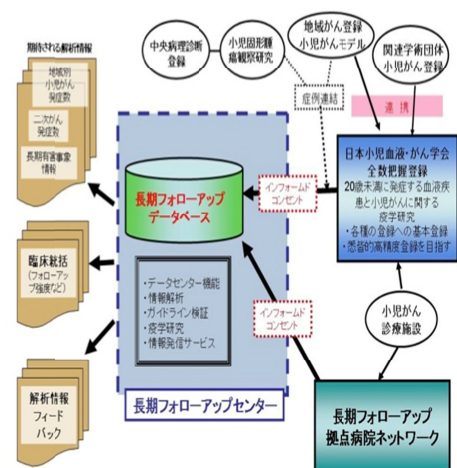
B. 研究方法

1. 小児がん登録と本邦の小児がん発症動態の把握

1) 小児がん全数登録システムの稼働と整備

満20才未満の小児がん症例を対象とする日本小児がん学会の全国的なオンライン登録システムを、システムの改良を加えつつ継続的に稼働させた。地域別的小児人口と登録数を算出し、死亡登録例は人口動態死亡票などと照合し、地域別に登録データを検討した。本研究班では2012年(平成24年)までの新規発症小児がん症例の登録を扱ったが、オンライン登録には期間を限定せず、2013年(平成23年)以前の症例の追加登録も行い、これにより更新された登録データに付いての解析結果を本年度解析分として更新した。同システムにおける登録作業や登録データのクリーニング作業と並行して、登録における問題点を抽出し、多診療科に跨がる小児がんの登録について問題点を検証し

研究概要と小児がん長期フォローアップ・システム



二次がん調査に関しては、昨期に集められた12,123例の臨床情報について、データクリー

た。これにより登録率の向上を図り、登録システムの合理化を検討した。

2) 関連学会の登録との連携モデルの検討

関連領域の学会の中で最も確立された小児がん登録を稼働中の日本小児外科学会悪性腫瘍委員会登録について、現状を調査し、展開の方向性や日本小児がん学会全数把握登録との連携の可能性について検討した。特に九州地区ではこれまでに本研究モデルの日本小児血液・がん学会登録を一次登録として、これに基づいた二次登録を行う形のシステム運用をしており、今年度も引き続き同様の運用を行って、その効果と問題点を検証した。

3) 地域がん登録との連携

大阪、千葉など、地域がん登録と小児がん登録を連携させた地域モデルの開発と研究が進んでいる地域を本研究のモデル地域と位置づけて、同地域での小児がん症例の登録に関して、feasibilityや問題点を引き続いて検証した。全国的な展開を視野に入れ、理想的な連携モデルについて地域性を考慮しつつ、検討を継続した。

2. 長期フォローアップ

1) 長期フォローアップの拠点的病院モデルネットワークの維持・運用

平成 19-21 年度がん臨床研究事業「小児がん治療患者の長期 FU とその体制整備に関する研究」(代表研究者：藤本純一郎 国立成育医療研究センター)によって構築された 17 施設の小児がん長期 FU 拠点的モデル病院ネットワークを、本研究班でも継続的に運用した。ネットワークでは昨期までの研究班で 120,000 例規模の小児がん生存者に関するデータが収集され、データベース化されている。今年度はこれらの症例に対して、さらに重複症例のチェックなどデータ・クリーニング作業をすすめ、データ確認の二次、三次調査とともに新たな長期フォロ

ーアップデータを更新し、最新版のデータベースに基づいた解析を行った。

2) 二次がん発症に関する疫学調査

本邦小児がんの二次がんに関する累積発症率と二次がん症例の特徴を解明することを目的として、レトロスペクティブコホート研究およびケースシリーズ研究が行なわれた。上記のネットワークにおける長期フォローアップの拠点的 17 施設で対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、全症例の一次調査を行いコホートデータベースを構築した。その中で二次がん発症例の診断・治療内容の詳細と臨床経過を二次調査し、二次がん症例のケースシリーズ研究を計画した。その後累積発症率と標準化罹患比が算出された。本調査研究の対象は、研究参加施設で小児がんと診断または治療された症例で、下記の全てに該当するものとした。

1. 1980 年～2009 年に小児がんと診断され 2 ヶ月以上生存しているもの
2. 診断時の年齢が 18 歳未満であること
3. 最終観察日がカルテ等で明確に判明している症例

17 施設のネットワーク内で昨年度からの一次調査により 12,000 例あまりの小児がん生存例が抽出された。これらは小児血液腫瘍および小児固形悪性腫瘍の双方の症例が含まれる。一次調査の結果を基に今年度は二次調査と、データクリーニング作業が進められた。本年度は 12,123 例のデータについてデータクリーニングと情報の更新、解析が勧められた。解析では原発並びに二次がんの種類、累積発症率、各治療におけるリスク因子の統計的算定などが行なわれた。

3) 晩期合併症に関する調査とフォローアップ強度の検証研究

同様に上記の拠点的病院によるモデルネットワークにおいて、小児血液腫瘍および小児固形

悪性腫瘍双方の症例を対象として、治療後の二次がん以外の有害事象も含めた晩期合併症調査を進め、今年度末の段階における中間解析結果がまとめられた。

日本小児リンパ腫研究グループ(JPLSG)の長期フォローアップ委員会の作成した5段階の長期フォローアップレベル指針を基にして、固形悪性腫瘍まで拡大した小児がん全体のフォローアップ基準案が昨期までの研究班で実臨床への応用を開始されている。この中ではフォローアップ強度を

レベル1：一般的健康管理群

レベル2：経過観察群

レベル3：標準的フォローアップ群

レベル4：今日かフォローアップ群

レベル5：要介入群

の5段階のレベルに大別し、各々のレベルでの通院や検査の間隔、内容に関する指針が提言されている。今年度は、ネットワークの中で各フォローアップ強度レベルでの治療的介入の頻度を調べ、これらのレベルに対するフォローアップ・ガイドラインの妥当性を以下のように検証した。

(1) 3施設で1980年1月1日より2009年12月31日に小児がんの経験者を対象に、カルテ調査を行った。検討項目は疾患名、病期、診断日、診断年齢、治療最終日、手術の有無、化学療法(アントラサイクリン系薬剤:ドキシソルピシン(DOX)換算、サイクロフォスファミド(CPM)、プラチナ製剤、デキサメタゾンデキサゾン、放射線照射、造血細胞移植、再発、二次がん、最終観察日、転帰、治療終了の晩期合併症、臓器機能障害、終了時のフォローアップレベル、及び日常生活について調査した。

化学療法の薬剤使用量については、アントラサイクリン系薬剤はドキシソルピシン量として、プラチナ製剤であるカルボプラチン(CBDCA)はシ

スプラチン(CDDP)として換算して記載した。

(2)長期フォローアップガイドラインのフォローアップレベル分類に従い、治療終了時のフォローアップレベルを判定した。

(3)アウトカムを晩期合併症について判断し分類する。

(4)性別、現在の年齢、初発時年齢、原疾患(診断病名)、化学療法の内容・放射線療法の種類と線量・造血細胞移植の種類(自家・同種)・手術・再発について、晩期合併症をアウトカムとしてオッズ比を算出した。また晩期合併症のリスクに関する多変量解析も行った。

【倫理的配慮】

小児がん患者の登録事業は疫学研究的倫理指針と個人情報保護法を遵守し、特定非営利活動法人日本小児がん学会の臨床研究審査委員会の承認を受けている。個人情報に関しては、長期フォローアップの段階では患者本人の十分なインフォームドコンセントを得た上で行うようにした。登録情報のうち個人識別情報は、重複登録の確認作業にのみ使用し、以後は連結可能匿名化し、コード番号で追跡調査を行った。個人識別情報を除いたデータはオンラインにて継続的に登録可能とし、アクセス権を持つ登録医のみが随時経過を記入、閲覧できるシステムとする。

現行の全数把握をめざした登録システムは、個人識別情報を最小限にしているため、登録段階では必ずしもインフォームドコンセント取得を行わず、登録の情報を開示し、各施設の施設長の承認のもとに実施する。登録情報のうち個人識別情報は、重複登録の確認作業にのみ使用し、以後は連結可能匿名化し、コード番号で追跡調査を行う。個人識別情報を除いたデータはオンラインにて継続的に登録可能とし、アクセス権を持つ登録医のみが随時経過を記入、閲覧できるシステムとする。

また、将来的にフォローアップなどのためのデータの二次利用を行なう場合には、研究施設ならびに当該施設における必要な倫理審査を受けた上で行なうものとした。

長期フォローアップに関する研究は疫学研究に該当するため、疫学研究に係る倫理指針を遵守して行う。すでにカルテに記載された情報、すなわち既存試料の提供にあたるため、必ずしも同意取得の必要はないと判断するが、各施設における指針適応状況に応じて柔軟に対応する。すなわち 1)小児がん経験者における二次がん発症に関する研究、2)小児がん経験者における晩期合併症の発生に関する研究、3)長期FUプログラムへの参加に関する研究などの研究計画の遂行にあたっては、順次倫理審査を受け承認のもとに実施された。

また、研究実施をホームページなどに掲載し情報公開を徹底するとともに、情報提供を提供できることを明確にする。

C . 研究結果

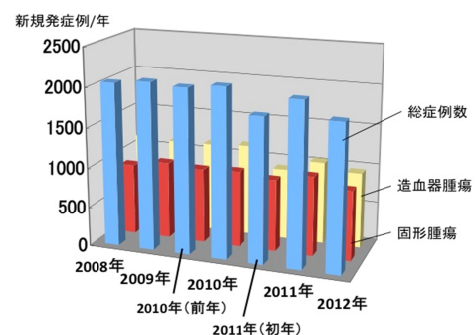
1 . 小児がん登録について

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録を運用し、システムを改良した。今年度より血液腫瘍、固形腫瘍の登録を一元化した新システムを運用し、2013年10月時点で、2010年の固形腫瘍958例、造血器腫瘍1157例、2011年の固形腫瘍1000例、造血器腫瘍1038例、2012年の固形腫瘍876例、造血器腫瘍951例が登録された。集計の終了した2008～2010年までの詳細な登録内容は、地域、年齢、がん種にわけて、日本小児血液・がん学会ホームページ上で公開されている。これをみると、甲状腺癌を包含する「その他のがん」

の症例数は、原子力発電所事故のあった福島県で2008年、2009年の0件が2010年に1件となっている。登録率は昨期研究班よりさらに上昇し、登録症例の集計・疫学的解析を継続した。詳細は今後の解析、確認を待つ。

日本小児血液・がん学会悉皆的小児がん登録 症例数の推移



その後の2011年、2012年登録数を加えて、図に登録例の推移を固形腫瘍、血液腫瘍、総数にわけて示す。2010年の最終登録数はその前年より微増であるが、2011年に関しては初年の登録数に比して、登録2年目の本年では明らかな登録数の増加がみられた。また、本年が登録初年になる2012年の登録数は2011年の初年登録数とほぼ同数であった。登録数がplateauに達している2008年から2010年までの登録数は総数で年間2,100例前後で安定していた。

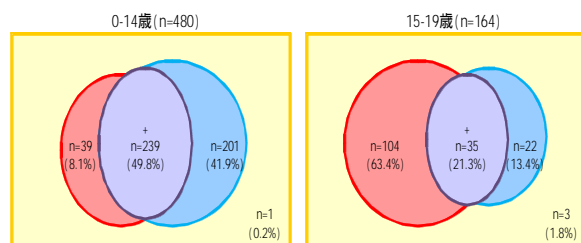
(2) 関連小児がん登録との連携に関する検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。

大阪府がん登録では、小児がん登録の精度向上のため、1)通常院内がん登録からの届出、2)日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心として小児がん全数把握登録項目の届出、3)遡り調査票の届出、の3通りを実地している。そこで、大阪府がん登録に登録された2006～

2008年診断の小児がん患者について、どのくらいのがんが1)~3)のいずれの資料に由来しているのか(資料源のカバー率)を分析した。2)のみの情報で得られた小児がんの割合は、0~14歳では41.9%と高かったが、15~19歳では13.4%と低く(下図)小児がん(15歳未満)における院内がん登録の推進が急務であることが明らかになった。

千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。



関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録が、継続的に本研究のモデルシステムである日本小児血液・がん学会登録一次登録として運用しているが、登録の効率性が飛躍的に工場下一方で、有害な事案は報告されていない。さらに外科系学会を中心に運用されている本邦手術症例の悉皆的登録データベース National Clinical Database(NCD)との連携についても検証された。NCDはいわゆる big data であり、運用費用、維持にコストがかかる一方、手術術式と固形小児がん種とが一对一対応ではないために、現段階では突き合わせによる悉皆性検証には利用できる可能性が指摘された。

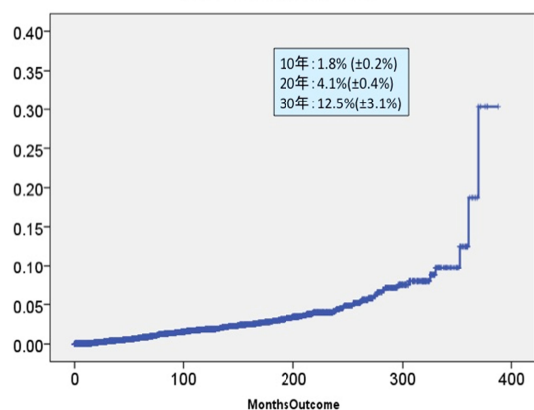
(3) 二次がん発症に関する解析

今期は、昨期研究班で集積されたデータの追

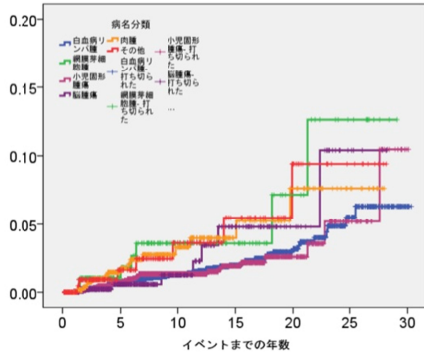
加調査と、その詳細解析が行われた。データクリーニング後の小児がん長期生存者 9,565 例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは 135 例

(1.4%)であった。うち女性は 43.4%、診断時年齢は平均 5.5 歳、フォローアップ期間は中央値 5 年 8 か月、原発がんの種類は血液がん 55.5%、脳腫瘍 6.7%などが多かった。全生存割合は 5 年 72.3%、10 年 67.8%、20 年 65.0%で、二次がん累積発症割合は、診断後 10 年で 1.6%(±0.2%)、20 年で 3.9%(±0.5%)、30 年で 8.1%(±1.5%)であった。二次がんの内訳は AML30 例、MDS 21 例、脳腫瘍 22 例、骨軟部腫瘍 15 例、甲状腺癌 13 例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。Cox 回帰分析でハザード比は網膜芽細胞腫 4.33(95%CI, 1.67-11.2)、骨軟部肉腫 3.20(同 1.64-6.23)、診断時 8 歳以上 1.65(同 1.03-2.65)、同種移植 2.14 (同 1.41-3.25)などが有意に高かった。

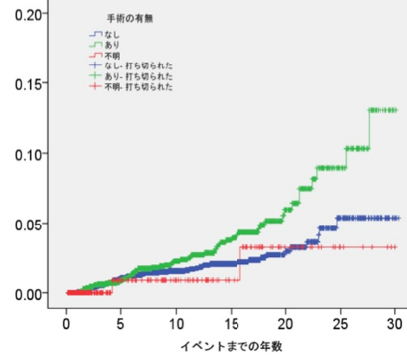
二次がん累積発症割合



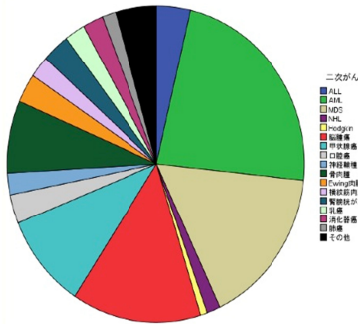
原発がん別の二次がん累積発症率



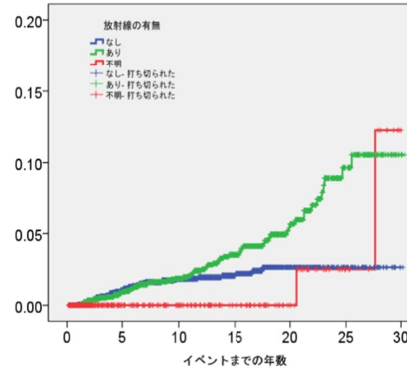
手術療法と二次がん累積発症率



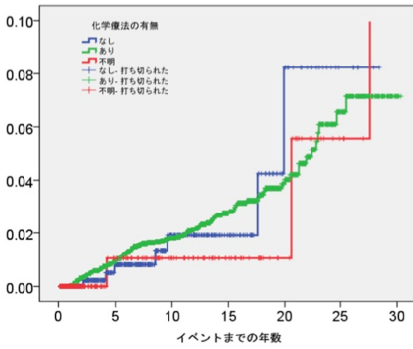
二次がんの種類



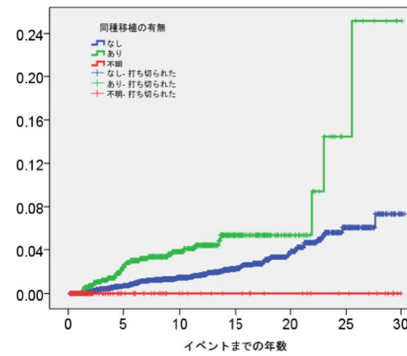
放射線療法と二次がん累積発症率



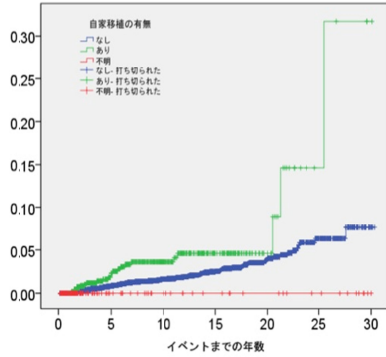
化学療法と二次がん累積発症率



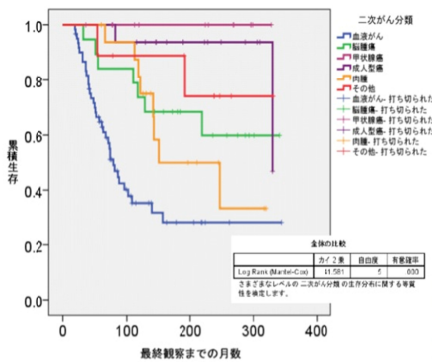
同種幹細胞移植と二次がん累積発症率



自家幹細胞移植と二次がん累積発症率



二次がんの予後



(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

a) 対象の選択

3施設、1237例の症例から死亡症例220例、診断日が外れていた79例、診断時年齢が16歳以上の10例、基礎疾患のある120例、晩期合併症が不明であった99例を除外した709例を対象とした。

b) 709例のうちの668例について、治療終了時のフォローアップレベルと晩期合併症との関係が検討した結果を以下に図示する。

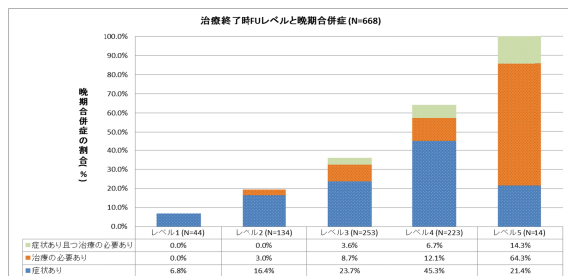


図 治療終了時FUレベルと晩期合併症

c) さらに709例のうちの臓器機能障害のあった312例を対象に、治療終了時のフォローアップレベル1~5について社会参加困難、要生活制限、社会参加困難かつ要生活制限者の割合を検討した結果は以下の図のようであった。

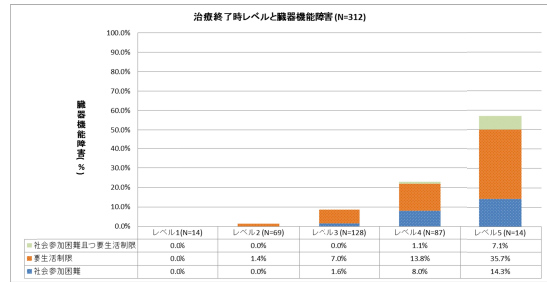
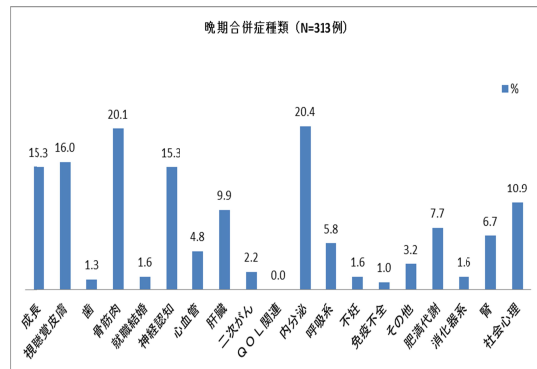


図 治療終了時FUレベルと臓器障害

d) 313例の晩期合併症を認める小児がん経験者の晩期合併症の種類とそれぞれの割合は右上図のようで、最も多い晩期合併症は内分泌疾患であった。



e) 晩期合併症に関する多変量解析を行った結果を下図に示した。造血細胞移植なし群に比し、adjusted ORが非自家移植では7.11、自家移植では5.21、原発疾患では神経芽腫を1.0とする

と脳腫瘍が4.32であった。

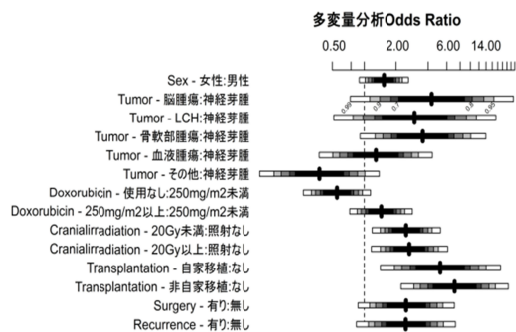


図 多変量分析 Odds Ratio

f) 予測晚期合併症確率とフォローアップレベルとの関係を見ると、各レベルの予測中央値は、レベル1と2では0.2前後、レベル3では0.35、レベル4では0.66、レベル5では0.51との確率であった。(r=0.64, p<0.001)

g) 予測晚期合併症確率と治療終了時のフォローアップレベルとの関係を見ると、各レベルの予測中央値は、レベル1で0.21、レベル2で0.20、レベル3で0.36、レベル4で0.61、レベル5Aでは0.39との確率であった。(r=0.64, p<0.001)

h) 予測晚期合併症確率を4つに分け各々の晚期合併症の有る割合を検討した結果を下図に示した。

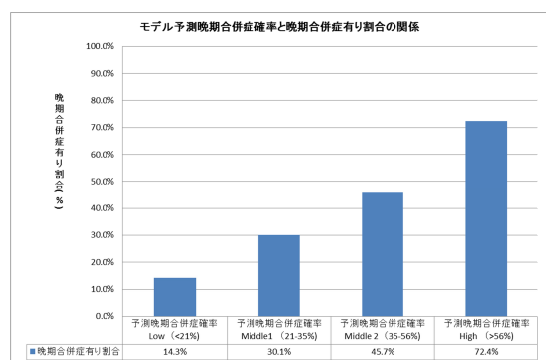


図 モデル予測晚期合併症確率と晚期合併症有り割合の関係

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する医療体制について、小児がん新規発症と小児がん特有の詳細情報を、小児がん研究グループのデータセンター等とも連携し、患者・家族の同意を取得したうえで悉皆的に収集できる体制構築を目指し、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

D. 考察

近年のがん対策の中で小児がんへの対応が徐々に重きをなしつつあるが、疾患の多様性に加えて、今日、約7割が長期生存し得るとされる小児がんにおいて、発症の悉皆的な把握と、それに結びついた長期フォローアップ情報の把握、解析は極めて重要である。今期の研究班では、昨期までの研究班で提言された「長期フォローアップセンター」の多面的な機能を、それぞれ研究班内の各研究グループが分担し、研究班全体として仮想センターとしての機能を果たし、その意義を検証することを目的とした。

本研究班でモデル運用している日本小児血液・がん学会登録は本邦で最も高い捕捉率をあげており、追加登録を可能にすることにより年間2,100例を超える小児がん(血液腫瘍、固形腫瘍を含む)が捕捉されている。学会登録であり、脳腫瘍、整形外科的腫瘍、耳鼻科的腫瘍などの捕捉率が血液腫瘍や小児外科的腫瘍に比して若干低く、この登録システムに登録されない可能性も考えられる。これらを勘案すれば、本邦における人口ベースの小児がん発症は年間2,500例程度であると推定される。今回の結果でもう一つ注目すべき点は、小児がんの捕捉数が初年登録から数年でPlateauに達していることである。これは小児がん登録が国勢調査のような1ポイントの調査では、小児がん発症動態の正確な把握が難しいことを示唆する。登録業

務の継続性が重要であることを支持する観察事項と思われる。さらに今後の小児がん発症動向の把握、長期フォローへの連動など大きな発展性が期待される。

昨期研究班が報告した二次がん発症に関する初期解析結果は衝撃的なものであったが、今年度の研究班でデータクリーニングとフォローアップデータの更新、詳細解析の追加によって、より信頼性の高いデータが提供された。推定値は統計的手法の選択により開きがあり、死亡を競合リスクとしてみると診断後 30 年の二次がん累積発症率は 5%前後となる。いづれにしても、成人癌と異なり長期生存者の多い小児がんでは、二次がんは極めて重要な問題になる。二次がんの危険因子の検索では、網膜芽細胞腫、放射線治療、同種幹細胞移植などが有意の予後予測因子として同定された。これはケース・シリーズ研究でも矛盾しない結果が得られている。興味ある所見として、手術を受けた群は手術がない群より有意に二次がん発症率が高い。手術自体は危険因子ではなく、手術を必要とするような症例は、診断的放射線被曝、手術前の化学療法など他因子が絡んで、二次がん発症頻度が優位に高くなるものと思われる。昨期の地中間解析と同様に、治療プロトコルが未確立の希少がんの群では二次がん発症率が高かった。手術症例のデータと合わせて勘案すると、小児がん治療は確立されたプロトコルに沿って、最低限の介入により完了する必要があることが示唆される。刹那的に化学療法などの治療を選択していると、二次がんリスクが増加する可能性が考えられる。

今期の研究班では、二次がん以外の長期合併症に関するデータが初めて示された。のネットワークを用いた後方視的研究で、詳細データとしてデータベース化されたのは 17 施設中の 3 施設分の症例にとどまっているが、これは科学

的にも本邦でこれまでにない規模の検討結果であり、小児がん長期フォローアップの均霑化の観点からも大きな意義をもつものと思われる。昨期のパイロット的研究に比較して、症例数が大きく増加し、正確の異なる複数施設のデータが中間解析として検討されたが、長期フォローアップガイドラインの治療レベル強度の設定の妥当性が示された。晩期合併症で最も頻度が高いのは内分泌疾患で、全体の 20%以上を占めた。続いて骨・筋肉の障害の頻度が高いことが明らかにされた。内分泌疾患の重要性は海外の文献などでも指摘されていたが、本邦においてこのような大規模なシリーズにおける調査結果が得られたのは初めてと思われる。また、二次がんとはやや異なり、自家移植も含めた幹細胞移植や脳腫瘍に高い Odd 比が推計された晩期合併症は多岐にわたり、そのデータベース構築と解析は当初予想したより遥かに時間と労力を要することが明らかになった。今回は研究班参加の全施設にまで調査、解析を拡充できなかったが、これらのデータの集積・充進、さらなる解析を恒常的な施設において安定した経済基盤のもとで継続してゆくことの重要性が提言された。

冒頭に述べた様に、本研究班は単年の活動により、仮想的長期フォローアップセンターの機能を果たし、その有用性と問題点が検証された。この結果、現在、公的事業に至っていない小児がん登録と長期フォローアップ・データの継続的な管理を行なわれた意義は大きいものと思われる。登録の悉皆性、本邦に置ける小児がん発生動態の把握に、登録業務の継続性の重要性が染まされた。これは今後も何らかの形で継続して行く必要がある。また、データクリーニングや更新データをもとに、二次がんの解析を進め、結果を更新できた。さらに二次がん以外の晩期合併症の集計に着手したが、これはより複雑で予想外に時間と労力を要する事が分かった。今

年度は当初の計画に比較して、限定的な解析結果しか得られなかったが、それでも重要な情報が得られた。これらの業務の継続のための財政的な背景として、産学協同の形をとる可能性についても指摘された。今後、検討して行く選択肢の一つかと思われるが、多くの個人情報扱う上で、企業との連携は慎重に議論を尽くす必要がある。そうした中で、長期フォローアップデータに商品価値を認め、その管理を行う民間の情報会社も出て来た。技術的にはすでに有用性が確認されており、今後、実用化へのステップを研究してゆく必要がある。本研究との大きな接点があるものと考えられ、期待される。

E. 結論

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録を運用し、システムを改良した。本邦の小児がん登録は年間2,100例前後で安定していた。

(2) 関連小児がん登録との連携の検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。大阪府では院内がん登録の推進が推奨され、千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録や外科系学会のNational Clinical Databaseと連携した登録が検証された。

(3) 二次がん発症に関する解析

データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍

6.7%などが多かった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%($\pm 0.2\%$)、20年で3.9%($\pm 0.5\%$)、30年で8.1%($\pm 1.5\%$)で、内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。危険因子の統計学的検索で、網膜芽細胞腫、骨軟部肉腫、同種移植などが有意の予後予測因子として示唆された。

(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

二次がん以外の晩期合併症に関して、今期に上記拠点的3施設の中で1,237例の情報が集積された。この中間解析では、昨期までに策定された長期フォローアップガイドラインの治療強度レベル設定の妥当性が示唆された。また最も頻度の高い晩期合併症は内分泌疾患、次いで骨筋肉障害の頻度が高いことが明らかにされた。自家移植を含む幹細胞移植や脳腫瘍で高いOdd比が推計された。

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する体制とそれを管理する恒常的な長期フォローアップ情報センター構築が必要と考えられた。これにより本邦の小児がん発生動態の把握、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

E. 考察

近年のがん対策の中で小児がんへの対応が徐々に重きをなしつつあるが、疾患の多様性に加えて、今日、約7割が長期生存し得るとされる小児がんにおいて、発症の悉皆的な把握と、それに結びついた長期フォローアップ情報の把握、解析は極めて重要である。今期の研究班では、昨期までの研究班で提言された「長期フォローアップセンター」の多面的な機能を、それ

ぞれ研究班内の各研究グループが分担し、研究班全体として仮想センターとしての機能を果たし、その意義を検証することを目的とした。

本研究班でモデル運用している日本小児血液・がん学会登録は本邦で最も高い捕捉率をあげており、追加登録を可能にすることにより年間2,100例を越える小児がん（血液腫瘍、固形腫瘍を含む）が捕捉されている。学会登録であり、脳腫瘍、整形外科的腫瘍、耳鼻科的腫瘍などの捕捉率が血液腫瘍や小児外科的腫瘍に比して若干低く、この登録システムに登録されない可能性も考えられる。これらを勘案すれば、本邦における人口ベースの小児がん発症は年間2,500例程度であると推定される。今回の結果でもう一つ注目すべき点は、小児がんの捕捉数が初年登録から数年でPlateauに達していることである。これは小児がん登録が国勢調査のような1ポイントの調査では、小児がん発症動態の正確な把握が難しいことを示唆する。登録業務の継続性が重要であることを支持する観察事項と思われる。さらに今後の小児がん発症動向お把握、長期フォローへの連動など大きな発展性が期待される。

昨期研究班が報告した二次がん発症に関する初期解析結果は衝撃的なものであったが、今年度の研究班でデータクリーニングとフォローアップデータの更新、詳細解析の追加によって、より信頼性の高いデータが提供された。推定値は統計的手法の選択により開きがあり、死亡を競合リスクとしてみると診断後30年の二次がん累積発症率は5%前後となる。いづれにしても、成人癌と異なり長期生存者の多い小児がんでは、二次がんは極めて重要な問題になる。二次がんの危険因子の検索では、網膜芽細胞腫、放射線治療、同種幹細胞移植などが有意の予後予測因子として同定された。これはケース・シリーズ研究でも矛盾しない結果が得られている。

興味ある所見として、手術を受けた群は手術がない群より有意に二次がん発症率が高い。手術自体は危険因子ではなく、手術を必要とするような症例は、診断的放射線被爆、手術前の化学療法など他因子が絡んで、二次がん発症頻度が優位に高くなるものと思われる。昨期の地中間解析と同様に、治療プロトコルが未確立の希少がんの群では二次がん発症率が高かった。手術症例のデータと合わせて勘案すると、小児がん治療は確立されたプロトコルに沿って、最低限の介入により完了する必要があることが示唆される。刹那的に化学療法などの治療を選択していると、二次がんリスクが増加する可能性が考えられる。

今期の研究班では、二次がん以外の長期合併症に関するデータが初めて示された。のネットワークを用いた後方視的研究で、詳細データとしてデータベース化されたのは17施設中の3施設分の症例にとどまっているが、これは科学的にも本邦でこれまでにない規模の検討結果であり、小児がん長期フォローアップの均霑化の観点からも大きな意義をもつものと思われる。昨期のパイロット的研究に比較して、症例数が大きく増加し、正確の異なる複数施設のデータが中間解析として検討されたが、長期フォローアップガイドラインの治療レベル強度の設定の妥当性が示された。晩期合併症で最も頻度が高いのは内分泌疾患で、全体の20%以上を占めた。続いて骨・筋肉の障害の頻度が高いことが明らかにされた。内分泌疾患の重要性は海外の文献などでも指摘されていたが、本邦においてこのような大規模なシリーズにおける調査結果が得られたのは初めてと思われる。また、二次がんとはやや異なり、自家移植も含めた幹細胞移植や脳腫瘍に高いOdd比が推計された晩期合併症は多岐にわたり、そのデータベース構築と解析は当初予想したより遥かに時間と労力を要する

ことが明らかになった。今回は研究班参加の全施設にまで調査、解析を拡充できなかったが、これらのデータの集積・亢進、さらなる解析を恒常的な施設において安定した経済基盤のもとで継続してゆくことの重要性が提言された。

冒頭に述べた様に、本研究班は単年の活動により、仮想的長期フォローアップセンターの機能を果たし、その有用性と問題点が検証された。この結果、現在、公的事業に至っていない小児がん登録と長期フォローアップ・データの継続的な管理を行なわれた意義は大きいものと思われる。登録の悉皆性、本邦に置ける小児がん発生動態の把握に、登録業務の継続性の重要性が染まされた。これは今後も何らかの形で継続して行く必要がある。また、データクリーニングや更新データをもとに、二次がんの解析を進め、結果を更新できた。さらに二次がん以外の晩期合併症の集計に着手したが、これはより複雑で予想外に時間と労力を要する事が分かった。今年度は当初の計画に比較して、限定的な解析結果しか得られなかったが、それでも重要な情報が得られた。これらの業務の継続のための財政的な背景として、産学協同の形をとる可能性についても指摘された。今後、検討して行く選択肢の一つかと思われるが、多くの個人情報扱う上で、企業との連携は慎重に議論を尽くす必要がある。そうした中で、長期フォローアップデータに商品価値を認め、その管理を行う民間の情報会社も出て来た。技術的にはすでに有用性が確認されており、今後、実用化へのステップを研究してゆく必要がある。本研究との大きな接点があるものと考えられ、期待される。

E. 結論

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン

登録を運用し、システムを改良した。本邦の小児がん登録は年間2,100例前後で安定していた。

(2) 関連小児がん登録との連携の検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。大阪府では院内がん登録の推進が推奨され、千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録や外科系学会のNational Clinical Databaseと連携した登録が検証された。

(3) 二次がん発症に関する解析

データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍6.7%などが多かった。二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%($\pm 0.2\%$)、20年で3.9%($\pm 0.5\%$)、30年で8.1%($\pm 1.5\%$)で、内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。危険因子の統計学的検索で、網膜芽細胞腫、骨軟部肉腫、同種移植などが有意の予後予測因子として示唆された。

(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

二次がん以外の晩期合併症に関して、今期に上記拠点的3施設の中で1,237例の情報が集積された。この中間解析では、昨期までに策定された長期フォローアップガイドラインの治療強度レベル設定の妥当性が示唆された。また最も頻度の高い晩期合併症は内分泌疾患、次いで骨筋肉障害の頻度が高いことが明らかにされた。自家移植を含む幹細胞移植や脳腫瘍で高いOdd比

が推計された。

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する体制とそれを管理する恒常的な長期フォローアップ情報センター構築が必要と考えられた。これにより本邦の小児がん発生動態の把握、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 関連の論文発表

英文論文：13編

和文論文：15編

2. 関連の学会発表

65件

- 1) ヨーロッパ小児外科学会（アイルランド、ダブリン 2014年6月予定）
- 2) SIOP（カナダ、トロント 2014年10月予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための
長期フォローアップセンター構築に関する研究

研究分担者 石田也寸志 愛媛県立中央病院小児医療センター長

研究要旨 小児がん診断後の二次がんに関して二次調査が終了し、研究参加15施設で対象期間に小児がんと診断された症例で2ヶ月以上生存し転帰が判明したのは10,073例で、その中で病理組織学的に診断確定した二次がんを発生したのは135例であった。内訳はAML31例、MDS22例、ALL/リンパ腫8例、脳腫瘍19例、骨軟部腫瘍17例、甲状腺癌13例、成人型癌12例、口腔癌4例、神経鞘腫3例、その他6例であった。二次がんの累積発症割合は、10年1.1%(95%CI, 0.9-1.4)、20年2.6%(95%CI, 2.0-3.6)で性差はなかった。標準化罹患比は12.6(95%CI, 1.98-10.0)であった。Cox回帰分析による解析では、網膜芽細胞腫のハザード比は3.98(95%CI:1.98-10.0)、骨軟部腫瘍3.02(95%CI, 1.57-5.84)、同種移植2.27(95%CI, 1.47-3.50)がリスク因子であった。

共同研究者

前田美穂：日本医科大学小児科教授
気賀沢寿人：神奈川県立こども医療センター

小林良二：札幌北榆病院小児科
井上雅美：大阪府立母子総合医療センター
邱冬梅：国立成育医療研究センター研究所

岡村純：九州がんセンター
吉永信治：放射線医学総合研究所
藤本純一郎：国立成育医療研究センター
黒田達夫：慶應義塾大学医学部小児外科教授

A.研究目的

本邦で小児がんと診断された症例の二次がんに関する累積発生率と二次がん症例の特徴を解明する。

B.研究方法

1)研究デザイン：レトロスペクティブコホート研究およびケースシリーズ研究

2)研究方法：(1)研究参加施設で対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、全症例の生年月日、性別、名前の1字、診

断名、診断年月、最終観察年月、転帰、二次がんの有無、二次がんの発症年月、化学療法・放射線療法・手術、自家移植、同種移植の有無を調査する。症例には、施設NoとともにUPNを付け連結可能匿名化して、研究事務局に報告する。(2)その中から診断後2ヶ月以上生存しているものを選び、レトロスペクティブコホートを設定し、死亡を競合リスクとして二次がんの累積発生率と地域がん登録の全国データを用いて標準化罹患比(SIR)を算出する。(3)二次がんを発生した症例の診断・治療内容の詳細と二次がんの情報を調査し、二次がん症例のケースシリーズ研究を行う。
3)研究対象：研究参加施設で小児がんと診断または治療された症例で、下記の全てに該当するもの、(1)1980年～2009年に小児がん(ランゲルハンス細胞組織球症、奇形種、良性脳腫瘍等も含める)と診断され診断後2ヶ月以上生存しているもの、(2)診断時の年齢が18歳未満であること、(3)最終観察日がカルテ等で明確に判明している症例(ただし、年賀状や電話等で生存と二次がんの未発症が確認されている症

例では、それを最終観察日として取り扱う)

C. 研究結果

研究参加 15 施設で対象期間に小児がんと診断された症例で二ヶ月以上生存していたのは 10,073 例で、女性の割合は 43.4%、診断時年齢の平均は 5.5 歳、フォローアップ期間は 2 か月 - 31 年(生存者の中央値 8 年 5 か月)、原発がんの種類は血液がん 55.5%、脳腫瘍 6.7%、網膜芽細胞腫 2.1%、固形腫瘍 22.3%、肉腫 8.3%、その他 5.0%であった。受けた治療としては化学療法 92.2%、手術 37.2%、放射線 42.5%、自家移植 9.8%、同種移植 18.1%であった。死亡症例は 29.5%で、全生存割合は 5 年 72.3%、10 年 67.8%、20 年 65.0%であった。

このコホート集団で、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは 135 例(1.4%)であった。二次がん累積発症割合は、診断後 10 年で 1.1% (95% CI, 0.9-1.4)、20 年で 2.6% (95% CI, 2.0-3.6)であった。SIR は 12.6 (95% CI, 1.98-10.0) であった。

二次がん 135 例の内訳は AML31 例、MDS 22 例、ALL/リンパ腫 8 例、脳腫瘍 19 例、骨軟部腫瘍 17 例、甲状腺癌 13 例、腎癌 4 例、乳癌 3 例、消化器癌 3 例、口腔・唾液腺癌 4 例、神経鞘腫 3 例、肺癌 2 例、その他 6 例であった。原発がんと二次がんとの関係は、原発がんが造血器腫瘍 64 例の場合には血液腫瘍 39% と脳腫瘍 22% が最も多く、原発がんが固形腫瘍 30 例の場合 50% が血液腫瘍、17% が成人型癌であった。原発がんが網膜芽細胞腫の 8 例中 7 例は骨軟部腫瘍、原発がんが脳腫瘍の 8 例中 3 例は二次がんも脳腫瘍であった。

二次がん発症に関して Cox 回帰分析を行ったところ、網膜芽細胞腫のハザード比は 3.98(95%CI:1.98-10.0)、骨軟部

腫瘍 3.02 (95% CI, 1.57-5.84)、同種移植 2.27(95% CI, 1.47-3.50)が二次がんの有意のリスク因子であった。

二次がん発症までの期間の中央値は、血液腫瘍 3.1 年と最も短く、骨軟部腫瘍 7.8 年、脳腫瘍 10.8 年、甲状腺癌 13.3 年、成人型癌 13.5 年の順であった。二次がん発症後の生命予後は、血液腫瘍が最も不良で 5 年生存割合で 32%、骨軟部腫瘍 46%、脳腫瘍 65%、成人型癌 90%、甲状腺癌 100%であった。

D. 考察

本邦の小児がん診断例の二次がん調査における、累積発症割合は欧米に比べて比較的低かったものの、標準化罹患比は 12.6 とそれほど低いものではなかった。原発がんと二次がんの種類の間には密接な関係が見られ、二次がんの種類による発症時期や好発年齢の差が明らかとなり、二次がん発症後の生命予後も大きく異なることが判明した。

E. 結論

本邦で小児がんと診断された 10,073 例のレトロスペクティブコホート研究の結果、二次がん発症を 135 例で観察し、診断後 10 年と 20 年累積発症割合は、1.1% (95% CI, 0.9-1.4)と 2.6% (95% CI, 2.0-3.6)で、SIR は 12.6(95% CI, 1.98-10.0)であった

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) [Ishida Y, Maeda M, Urayama KY et al](#): Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. Br J Haematol (In press 10/2013;

DOI:10.1111/bjh.12602)

- 2) Schmiegelow K, Levinsen M, Ishida Y et al.: Second Malignant Neoplasms after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 31(19): 2469-76. 2013
- 3) Sato I, Higuchi A, Ishida Y, and Kamibeppu K: Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. Quality of Life Research 2013 (ePub 10/2013; DOI:10.1007/s11136-013-0555-x)
- 4) Ishida Y, Hayashi M, Inoue F, and Ozawa M: Recent employment trend of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-Sectional Survey. International Journal of Clinical Oncology (10.1007/s10147-013-0656-0)
- 5) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Ishida Y, et al: Factors influencing self- and parent-reporting health related quality of life in children with brain tumors. Quality of Life Research 22(1):185-201, 2013
- 6) 石田也寸志、有瀧健太郎、浅見恵子他：小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査。日本小児血液・がん学会雑誌 50(2):220-226, 2013.
- 7) 石田也寸志、樋口明子、山崎由美子他：がん患者向け情報提供ツールに対する小児がん関係者によるアンケート調査。日本小児血液・がん学会雑誌 50(1):92-99, 2013.
- 8) 石田也寸志、浅見恵子：小児がん経験者に対する社会的偏見の実態調査。日本小児科学会雑誌 118: 65-74, 2014
- 9) 石田也寸志、林三枝、井上富美子、小澤美和：小児がん経験者の自立・就労に関する横断的実態調査。日本小児血液・がん学会雑誌、2014年(印刷中)

2. 書籍

- 1) 石田也寸志：小児 GVHD 患者の長期フォロー。豊嶋崇徳編『みんなに役立つGVHDの基礎と臨床』大阪、P.338-356, 医薬ジャーナル社 2013年8月

- 2) 石田也寸志：Wilms腫瘍、二次がん、社会的問題。前田美穂編『小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン』大阪 医薬ジャーナル社 2013年12月

3. 学会発表

- 1) 石田也寸志：小児がん経験者の晩期合併症(イントロダクション).第55回日本小児神経学会学術集会シンポジウム9「小児がん長期生存者における中枢神経病変の評価と予防」大分オアシスタワーホテル孔雀A 平成25年5月31日
- 2) Y Ishida: Quality of Life Study Using Pediatric Quality of Life Inventory (Ped's QL) Instruments International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL (IntReALL 2010) Kiel,2013
- 3) 梶浦由香, 石田也寸志他 (2013) 若年乳癌患者の臨床病理学的因子と予後の検討. 第21回日本乳癌学会総会 (2013.06) アクティシティ浜松
- 4) 磯崎 富美子, 畑尾 正彦, 森 美智子, 石田 也寸志他: Nurse Practitioner (NP) の役割機能と在宅患者の QOL に関する研究 医師の視点の調査 第44回日本医学教育学会 (2013.07) 慶應義塾大学日吉キャンパス
- 5) 深草元紀, 石田 也寸志: 人間ドック受診者における肺年齢の検討. 第53回日本呼吸器学会 学術集会 (2013.04) 東京国際フォーラム
- 6) 野崎 太希, 田崎 篤, 長下部 千春, 石田 也寸志他: GRE-2-point DIXON法を用いたMRIによる肩痛患者258例の棘上筋脂肪変性の定量化(会議録). 第72回日本医学放射線学会学術集会 (2013.04) パシフィコ横浜
- 7) 宮脇 零士, 石田 也寸志他: 当院における急性巣状細菌性腎炎9例の臨床的検討(会議録). 第116回日本小児科学会学術集会. (2013.04) 広島国際会議場他

4. その他の発表

- 1) 石田也寸志: 癌治療の長期的な後遺症 -

小児がんをモデルにして - . 愛媛県女性薬剤師会 平成 25 年 6 月 30 日いよてつ会館 5 階クリスタルホール

- 2) 石田也寸志: 小児がん経験者の長期フォローアップの今後の課題. 小児がん看護専門性向上研修会. 東京 2013 年 7 月 3 日
- 3) 石田也寸志: がん経験者の妊娠・出産・就労ー小児がん経験者の場合ー. 松山産婦人科医会 2013 年 10 月 30 日 松山成人病センター3F 会議室
- 4) 石田也寸志: 小児がん経験者の自立・就労実態調査と支援システムの構築. 厚労科研推進事業公開シンポジウム. 学校法人 聖路加看護学園 講堂 平成 24 年 12 月 21 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための
長期フォローアップセンター構築に関する研究

研究分担者 田口智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野教授
研究協力者 宗崎良太 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野助教

研究要旨

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築を目的として、既存の外科的小児がんに関する登録事業である日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の悪性腫瘍登録、および小児がんの手術に関連した登録事業である National Clinical Database(NCD)についてその現状を分析した。

日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の事業としての「小児の外科的悪性腫瘍登録」は1971年症例より小児悪性新生物全国登録に平行して全国7地区のセンターによる小児の外科的悪性腫瘍の登録を開始し、以降、毎年報告を行っている。その後、5年後の追跡調査も行い、現在、2005年症例まで集計解析している。一般社団法人NCDの外科手術・治療情報データベース事業は外科関連専門医制度委員会とリンクして、日本で行われた全手術を対象とし参加診療科単位で登録を行うシステムで、2011年1月1日より登録を開始した。各学会の専門医制度に必要なデータをNCDを窓口にして各学科のデータベースにリンクしている。

現段階では、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の悪性腫瘍登録や日本小児血液・がん学会「全数把握登録」、NCDなどの登録事業は相互にリンクされていない。そのため、登録の漏れや登録の煩雑さがある。色々な問題点はあるが、晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップを考える上でも、小児がん登録事業の統合や改善が進むことが期待される。

A. 研究目的

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための

長期フォローアップセンターを構築するために、既存の小児の外科的悪性腫瘍にかかわる登録事業およびデー

データベースについて現状を分析しその問題点を抽出する。

B. 研究方法

日本小児外科学会ですでに実施している日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の「小児の外科的悪性腫瘍登録」とその地区センターの役割について、日本小児外科学会の事業の現状、また地区センターの一翼を担っている九州地区センターの活動についての現状分析を行った。さらに外科専門医制度と連携して、全国の外科手術症例全症例の登録を2011年1月から開始したNCDについてその現状把握を行った。

C. 研究結果

(1) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の事業としての「小児の外科的悪性腫瘍登録」

昭和45年(1970)に日本小児外科学会に悪性腫瘍委員会が設立された。昭和46(1971)年症例より小児悪性新生物全国登録に平行して全国7地区のセンターによる小児の外科的悪性腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、小児肝癌)の登録を開始し、日本小児外科学会会誌1973年(9巻3号)に「小児の外科的悪性腫瘍、昭和46年症例の全国集計結果の報告」として掲載した。その後、毎年報告するようになった。

その後5腫瘍の年次登録データを基本資料として1971年から1980年

登録症例の追跡調査結果を集計解析し、第1回予後追跡調査結果として21巻～25巻にわけて報告し、その後4回の予後追跡調査の結果を報告した。現在、2001年～2005年登録症例まで集計を報告している。

倫理指針に基づく個人情報の保護、また、2005年4月の個人情報保護法関連5法の施行に対し、悪性腫瘍委員会は学会の倫理委員会に悪性腫瘍登録に承認を受け、地区センター並びに各施設に倫理申請と承認を得るという作業を行い、登録に関して同意書を得ている。

さらに登録率の向上をはかるために2006年登録より地区センターの関東・甲信越地区を4つに分割した登録地区とすることになった。

現在の日本小児外科学会(拡大)悪性腫瘍委員会の役割を以下にまとめると

1)目的:小児悪性固形腫瘍の全国的な学術調査を定期的に行い、小児がんの疫学及び原因、治療、予後の動向を正確に把握し公表することにより小児がん治療の進歩・向上に資することを目的とする。

2)委員長業務:委員会の招集と議事録の管理。調査用紙・調査・公開システムの適性化。集計データの取りまとめと発送。年次報告・追跡調査(5年後)の日小外会誌への投稿最終原稿の作成。

3)委員業務:担当腫瘍の年次登録、

追跡調査（5年後）の集計と解析。年次報告・追跡調査の日小外会誌への投稿原稿作成。

4)地区登録センターの業務：年次登録、追跡調査用紙（5年後）の各施設への発送及び回収を行い、更にデータベースを作成し、委員長に送付。また各地区の登録率向上をはかる。

現在の「小児の外科的悪性腫瘍登録」のシステム概略

毎年、各地区センター幹事は各施設に登録・追跡調査を依頼

↓

各施設医師が説明し同意書を得て登録用紙・追跡調査用紙を記入または、電子化された入力ファイルに必要事項を入力する

↓

各施設医師は各地区センター幹事に登録用紙、または入力ファイルを送付

↓

各地区センター幹事は用紙記入された登録データを電子ファイルに入力し、データを統合し委員長に送付

↓

委員長は腫瘍別に分類し各腫瘍分析担当委員に送付

↓

各腫瘍分析担当委員は集計分析結果を委員長に送付

↓

委員長は集計分析結果を日小外会

誌に投稿し、要約を学会 HP により一般市民に公表する

現在の登録対象疾患

神経芽腫群腫瘍、小児腎悪性腫瘍、小児肝悪性腫瘍、小児横紋筋肉腫、小児胚細胞腫瘍、小児その他の固形腫瘍の5群

地区登録センターの役割（九州地区を例にして）

九州地区では、以前より独自に一次登録を行ってきた。現時点では、日本小児血液・がん学会の「小児がん全数把握登録票」など各登録間のリンクは成立していないので、各施設の登録の負担を軽減するため、日本小児血液・がん学会の「小児がん全数把握登録票」を九州地区の「小児の外科的悪性腫瘍登録」における一次登録にそのまま利用することを2007年の一次登録より開始した。2009年12月より小児がん全数把握登録がWeb登録開始となり、2010症例の登録症例から、各施設における小児血液・がん学会の小児がん全数把握登録Web登録のまとめを印刷して郵送してもらい、九州地区における一次登録として利用開始した。しかしながら、現在、3年経過しているが、登録症例数の大幅な増加はなく、さらなる登録事業の簡便化・改善が必要と考えられる。

(2)一般社団法人NCDの外科手術・治療情報データベース事業

日本全国の手術・治療情報を登録し、

集計・分析することで医療の質の向上に役立て、患者さんに最善の医療を提供することを目指すプロジェクトで、日本外科学会、日本消化器外科学会を中心に日本胸部外科学会、日本呼吸器外科学会、日本小児外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、日本内分泌外科学会、日本乳癌学会を社員として立ち上げられた。外科関連専門医制度委員会とリンクして、日本で行われた全手術を対象とし参加診療科単位で登録を行うシステムで、2011年1月1日より登録を開始した。各学会の専門医制度に必要なデータをNCDを窓口にして各学科のデータベースにリンクする。さらに各学会がこのデータベースに基づく臨床研究を行う場合もNCDのデータを基本に臨床研究が構築できるようにする。たとえば日本小児外科学会の新生児外科統計や小児がんの登録などもNCDから立ち上げの構築が可能であるため、このシステムと日本小児血液・がん学会の「小児がん全数把握登録」や小児外科学会の「小児の外科的悪性腫瘍登録」とのリンクが期待される。しかしながら、NCD登録自体が登録項目も多く、これにさらに小児がん登録としての機能を加えるとすると、さらなる入力情報の追加が必要である。しかも、小児がんの経験の少ない医師が直接登録を行うことで、入力情報の正確性の担保が難しい可能性も考えられる。これらの問題について、さらなる議論・検討が必要である。

D. 考察

小児がん登録の問題点としては、小児外科学会の悪性腫瘍委員会による「小児の外科的悪性腫瘍登録」と「小児癌全数把握登録」などの他の小児がん登録事業との連携が不十分な点である。臨床の現場においては、同一の患者さんについて、何種類もの登録を行うことは大きな負担となっている。

また、小児外科学会の外科登録の一次登録と小児血液・がん学会の「小児癌全数把握登録」は内容が重複しており、外科登録の地区センターの中には、小児血液・がん学会の「小児癌全数把握登録」の情報を基に日本小児外科学会の外科登録の「一次登録」を行い、さらに「二次登録」として外科的悪性腫瘍登録用紙を各施設に配布して回収している地区（九州地区など）があり、工夫して各施設の負担の軽減に努めている。

また、小児外科学会の登録は、小児外科学会の認定施設の必須条件ではなく、登録するかしないかは、各施設の自主性に任されている。そのため、登録率はあまり高くないと考えられており、今後の課題となっている。

NCDは2011年1月1日より登録がスタートしたばかりでまだ評価ができない段階である。日本小児外科学会専門医制度の認定施設の年次報告の中の手術台帳がNCDのデータから自動的に構築できるはずである。また、手術を行った小児がん患者について

は、NCD に必ず登録されるはずであるので、そのデータを小児がんの罹患数把握に用いることができれば、登録率の増加が期待できる反面、情報の正確性の担保が難しくなる可能性もあり、さらなる検討が必要である。

このように小児がんの晩期合併症・二次がんの実態把握のためには、小児がん患者が診断時にもれなく把握できることが重要で、それらの情報が長期フォローアップのためには重要であると考えられる。現在さまざまな小児がん登録事業があり、それらをうまく簡素化・統合し、患者さんのフォローアップの基礎情報とできるようにさらなる改善が必要である。

E. 結論

今回、小児癌登録の現状と問題点を検討したが、大きな問題点としては、

1. 各種登録事業が統合されていないことによる、登録業務の負担

2. 登録率が低いことがあげられる。

解決方法としては、日本小児血液・がん学会「全数把握登録」(2009年からWeb登録開始)を一次登録として各施設に登録してもらうことで、その情報が各施設の負担なく、自動的に外科登録や小児がん全国登録の一次登録へ流用されることで、外科登録や小児がん全国登録の二次登録へと進んでいく連携システムの構築が望まれる。

さらに将来的には、これら3つの登録が一本化することが望ましく、日本

小児がん学会「全数把握登録」を一次登録として現在の「小児の外科的悪性腫瘍登録」と「小児がん全国登録」を組み合わせたような二次登録を行い、その二次登録をもとに追跡調査を行うようなシステムが確立されることを目指すべきである。

NCDは手術を基本とした登録であるが、新生児外科の手術なし症例も登録の対象にしている。今後小児がんの手術なし症例も登録の対象にすれば日本小児がん学会「全数把握登録」のデータ登録も包括できる可能性もあるが、小児がんの外科治療は、小児外科のみではなく、耳鼻科や整形外科、皮膚科や眼科など様々な診療科により行われており、登録としては、不十分となる可能性を大いに含んでいる。さらに、小児がんの専門性の低い医師も登録に従事し、チェック機構も不十分であった場合、登録情報の正確性の担保が難しい可能性も考えられる。また、現時点でNCDは長期フォローアップは対象にしていないので窓口登録としては使える可能性がある。あとは今までの蓄積されたデータベースの帰属をどこに置くか、さらに研究などに有効に使える形にすることも重要な課題である。

以上のように本事業「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究」を通じて、小児がん登録の現状が明らかになった。今回の検討を基に、小児がん登

録事業の統合や改善が進むこと期待する。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

書籍

田口智章、岩中 督(監修)、猪股祐紀、洋、黒田達夫、奥山宏臣(編集)スタンダード小児外科手術 押さえておきたい手技のポイント. メジカルビュー社,2013

2. 学会発表

1)Souzaki R,Ieiri S,Uemura M, Kinoshita Y,Koga Y,Suminoe A, Kohashi K, Oda Y,Hara T,Hashizume M, Taguchi T. An augmented reality navigation system for pediatric oncologic surgery based on preoperative CT and MRI images. PAPS 2013. April 7-11, 2013, Australia

2)Taguchi T.Current progress of Pediatric Surgery. The 7th Annual Conference of Cambodian Society of Pediatric Surgery. Phnom Penh, Cambodia .October 21, 2013,

3)田口智章. 小児外科の最近の進歩. 第1回北海道小児外科フォーラム. 平成25年2月22日、北海道

4)古澤敬子、宗崎良太、木下義晶、古賀友紀、住友愛子、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、三浦紫津、財前善雄、田口智章. 乳児巨大後腹膜奇形腫の2例. 第42回九州地区小児悪性腫瘍研究会.

平成25年3月9日、福岡

5)中堀亮一、宗崎良太、家入里志、木下義晶、古賀友紀、住友愛子、孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、田口智章.

肝未分化肉腫の2例. 第42回九州地区小児悪性腫瘍研究会.

平成25年3月9日、福岡

6)近藤琢也、宗崎良太、木下義晶、孝橋賢一、小田義直、田口智章. 急性虫垂炎にて発見された虫垂カルチノイドの1例. 第42回九州地区小児悪性腫瘍研究会.

平成25年3月9日、福岡

7)宗崎良太、木下義晶、家入里志、中堀亮一、副島雄二. 生検時の出血コントロールのために、ガーゼパッキングを行った巨大小児肝未分化肉腫の1例. 第49回日本腹部救急医学会総会. 平成25年3月13~14日、福岡

8)木下義晶、代居良太、宗崎良太、古賀友紀、住江愛子、久田正昭、三好きな、孝橋賢一、小田義直、原寿郎、田口智章. 小児腎悪性腫瘍の治療戦略における小児外科医の役割.

第 113 回日本外科学会定期学術集会.
平成 25 年 4 月 11 ~ 13 日、福岡

9)手柴理沙、田尻達郎、住友健三、
増本幸二、田口智章、山本 健.
新規 KEAP1 遺伝子変異が同定された
非中毒性多結節性甲状腺腫の家系例.
第 113 回日本外科学会定期学術集会.
平成 25 年 4 月 11 ~ 13 日、福岡

10)田口智章. 小児外科の最近の進歩
と手術手技の進化. 宮崎市郡医師会 5
月例会・しのめ医学会特別講演会.
平成 25 年 5 月 7 日、宮崎

11)田口智章. 日本小児外科学会の 50
年と今後の 50 年に向けて. 第 50 回日
本小児外科学会学術集会.
平成 25 年 5 月 30 日 ~ 6 月 1 日、東京

12)田口智章. 日本小児外科学会のあ
ゆみと今後の展望 - 50 年を振り返
って -. 愛媛県立中央病院小児医療
センター開設記念講演会 (第 23 回医
療連携懇話会)
平成 25 年 7 月 6 日、愛媛

13)Souzaki R, Ieiri S, Kinoshita Y,
Hashizume M, Taguchi T.
Laparoscopically-assisted tumor
extirpation using a posterior
sagittal incision for
sacrococcygeal teratoma in two
infants. 第 55 回日本小児血液・がん
学会学術総会. 平成 25 年 11 月 29 日

~ 12 月 1 日、福岡

14)Miyoshi K, Nakatsura T, Kohashi K,
Kuda M, Souzaki R, Kinoshita Y,
Taguchi T, Oda Y. Expression of
glypican 3 in malignant small round
cell tumors. 第 55 回日本小児血液・
がん学会学術総会. 平成 25 年 11 月 29
日 ~ 12 月 1 日、福岡

15)Kuda M, Kouhashi K, Nakatsura T,
Miyoshi K, Souzaki R, Kinoshita Y,
Taguchi T, Oda Y. Forkhead box M1
expression in rhabdomyosarcoma.
第 55 回日本小児血液・がん学会学術
総会. 平成 25 年 11 月 29 日 ~ 12 月 1
日、福岡

16)川久保尚徳、宗崎良太、木下義晶、
古賀友紀、住友愛子、三好きな、
孝橋賢一、小田義直、原 寿郎、
田口智章. Opsoclonus-myoclonus
syndrome を呈した神経芽腫郡腫瘍の
2 例. 第 55 回日本小児血液・がん学
会学術総会. 平成 25 年 11 月 29 日 ~
12 月 1 日、福岡

17)田口智章. 会長講演 小児血液・
がんの治療としての外科的移植再生
医療. 第 55 回日本小児血液・がん学
会学術集会. 平成 25 年 11 月 29 日 ~
12 月 1 日、福岡

18)田口智章(第 55 回日本小児血液・
がん学会会長). 学会サマライズ「教

えて！小児がんの最新治療」(第55回
日本小児血液・がん学会学術集会、第
11回日本小児がん看護学会、第18回
公益財団法人がんの子どもを守る会
合同公開シンポジウム)。第55回日
本小児血液・がん学会学術集会。平成

25年11月29日～12月1日、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

「小児がん長期フォローアップのための地域がん登録資料の活用」に関する検討

研究分担者 三上 春夫 千葉県がんセンター研究局がん予防センター

研究要旨

地域がん登録を用いた小児がんの長期追跡の利点と課題について検討してきた。千葉県がん登録資料を用いた多重がん統計の検討から小児期のがん罹患の約半数が20歳以降の成人期に入って二次がんを発症していた。小児期から成人期にまたがる長期追跡のためには登録様式の違いや同意取得の課題を超えて地域がん登録側で積極的に小児がん治療病院よりの届け出を受け入れる必要がある。一方地域がん登録側の課題として、1)住所地から越境して受診するがん患者の診断情報の収集と2)蓄積した長期予後情報を地域がん登録どうしが共有するための予後情報共有データベースの構築が欠かせないと判断した。本年度、全国がん登録の法制化が国会で可決された。将来的に悉皆性の高い全国登録により小児がんの長期追跡が可能となり、精度も向上するものと期待される。

【研究目的】 全国地域がん登録データ、特に首都圏の東京都、埼玉県、神奈川県と連携し、千葉県がん登録の精度向上を図り、千葉県がん登録データをモデルとして小児期のがん患者の長期フォローアップを実現する仕組みを構築する。さらに現在の地域がん登録資料を分析し、多重がんがどの程度把握されるのか、過去資料に基づく解析を行う。

【研究方法】 千葉県地域がん登録を利用して、小児がんの長期フォローアップが可能かを特に小児がん患者の二次がんの発症についてがん登録データベースにより検討した。またこの結果を千葉こども病院の小児がん長期追跡症例での2次癌発症と比較検討した。

【研究結果】 小児がん登録の長期予後追跡に地域がん登録資料を活用することが可能であり、小児がん罹患後の多重がんを地域がん登録より1例（髄膜腫）の漏れがあったが検索できた。しかし、地域がん登録には現在小児がんの登録数が少ないことが判明した。

【結論】 今後、小児がんの積極的登録を小児がん治療病院も含め呼びかけ院内がん登録と連携すること、地域がん登録の首都圏全域での連携を行う事、住民基本台帳ネットワークシステムへのアクセスを可能にすること、また全国がん登録事業法制化で、より精度の高いがん登録が構築され、広域で治療を受ける患児の把握が可能となると考えられ、小児がんフォローアップへの応用が可能となると考えられた。

A. 研究目的

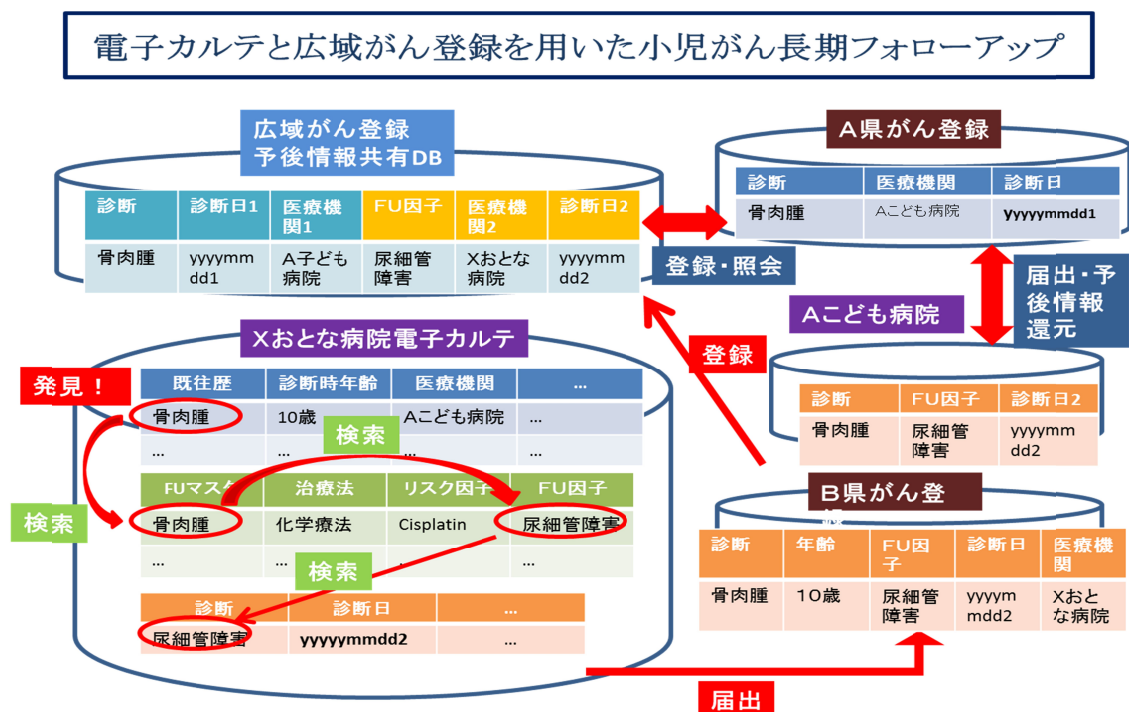
地域がん登録資料の精度向上と当該資料の活用による小児がんの長期フォローアップに関して研究を進めた。特に地域がん登録においては平成24年度に全国47都道府県において開始され、これまで実施を見送ってきた東京都と埼玉県が開始、首都圏における広域がん登録クラスターが形成される見込みとなった。また25年度全国がん登録の法制化が決定し、より精度の高いがん登録データを用いて小児期のがん患者に対する長期フォローアップが実現する見込みである。これにより成人後再発や多重がんに罹患するケースを追跡することが理論的に可能になり、さらに小児がん患者のフォローアップのためどのような工夫・仕組みが必要であるかを検討する。あわせて現在の地域がん登録資料を分析し、多重がんがどの程度把握されるのか、過去資料に基づく解析を引き続き行っている。

B. 研究方法

千葉県がん登録資料を用いた多重がん罹患の把握を引き続き実施した。

地域がん登録は期間を定めず複数の検診機関や医療機関からがん診断情報を収集するために原理的には初発のがん以降の再発がん、多重がんを含む長期の経過を把握することが可能である。問題は県外への転出が発生した場合で、現行では一部の本籍地照会を実施しているがん登録を除き、転出時点で追跡は打ち切りとせざるをえない。

また小児がんは成人のがんとは登録項目が異なること、登録を実施する際には親権を有するものの承諾を基本とすること等の理由により、これまで地域がん登録には登録されない場合が少なくなかった。小児がんの中には白血病など成人後の経過を有するがんが含まれること、また化学療法や放射線への被ばくによる成人後の二次がん罹患の可能性が残ることから地域がん登録を用いた長期フォローアップを実施することの意義は小さくない。



本年度は小児がん資料の収集を引き続き行うとともに地域がん登録資料を用いて初発がんに続発するがんをどの程度把握可能か、千葉県がん登録による多重がん統計をアップデートして集計した。

具体的には 1975 年に開始以降の全症例を対象として、1)第 1 がんから第 3 がんまでの症例数と初発から第 2 がんまでの平均経過年数、初発から第 3 がんまでの平均経過年数を集計した。2)また第 1 がんの罹患年齢階級ごとに第 2 がんの罹患年齢階級を集計した。いずれも小児がん年齢での初発がんに対して第 2、第 3 のがんがどのような経過で発生するかを調べるものである。さらに千葉こども病院での現在 20 歳以上の血液腫瘍長期フォローアップ症例約 80 例に置いて 3 例が 2 次癌を既に発症していた、この症例が地域がん登録に登録されているかを検討した。

C . 研究結果

集計結果を表 1 および表 2 に示す。5 歳階級で 0~4 歳、5~9 歳、10~14 歳、15~19 歳の各年齢階級において第 2 がん罹患までの経過が 6.8~17.5 年であることが示された(次頁表 1)。次頁表 2 をみると第 1 がんが 0~19 歳であった 22 症例中、半数超の 11 症例が成人(20 歳)後に第 2 がんに罹患しており、小児期から成人期への一貫した追跡が必要であることを示している。また第 2 がんの罹患時年齢は最長 35~39 歳に達しており、初発県の域外への転出者が少なくないことが推量される。このことから長期広域の予後追跡体制の構築が必要であること、そのためのデータ利用のための基盤に関する考察を行った。

千葉こども病院の血液腫瘍長期追跡症例での 2 次癌発症 3 例中の 2 例は地域がん登録に登録されており、2 次癌として確認できた。しかし髄膜腫症例 1 例は登録されていなかった。

D . 考察

本研究開始の平成 22~24 年度の間ががん登録を取りまく社会環境に大きな変化が起こった。地域がん登録においては、当初 35 道府県市程度の実施自治体数であったところ、平成 24 年度には全国 47 都道府県 1 市での実施となり、地域がん登録を下支えするものとして院内がん登録制度の普及が精度向上に貢献している。さらに平成 23 年 3 月 11 日の東日本大地震時に見られた地域医療の崩壊によりがん登録システムの見直し、放射線汚染地域を含む広域にわたる実態調査の重要性が再認識された。小児がんについてもその把握を含め、長期健康障害としてのがん罹患の把握が不可欠である。さらに、平成 25 年に、全国がん登録の法制化が進められることが国会で決定された。

小児がん治療は免疫機能や細胞防御の仕組みが未熟な時期に、抗がん剤や放射線などの二次がんのリスクを内包する治療を受けることから予後追跡が重要である。今回の解析結果より小児がんの長期追跡、特に続発するがんの追跡に 2 つの課題が浮かび上がる。第 1 は成人後も数十年に及ぶ長期追跡期間が不可欠であること、第 2 は追跡の長期化による都道府県を越境した広域化である。

第 1 の成人後のがん把握については、小児がんの登録内容が成人の登録体系(登録項目)とは大きく異なること、また多くの小児がん登録が患者ないし親権者の同意に基づいていることから、地域がん登録としても積極的には登録を進めてこなかった経緯がある。しかし、千葉こども病院の症例の追跡結果と地域がん登録の照合は、3 例中 2 例を細くできており、決して悪いものでは無かった。補足できなかった症例も髄膜腫であり、組織学的には良性の腫瘍であり、登録漏れとなったと考えられる。長期予後の把握、特に成人のがんとしては比較的頻度の少ない 20~40 歳代のがんを補足する目的から今後登録を積極

表1 (上表) 第1がんの年齢階級別第2がん・第3がん罹患経過

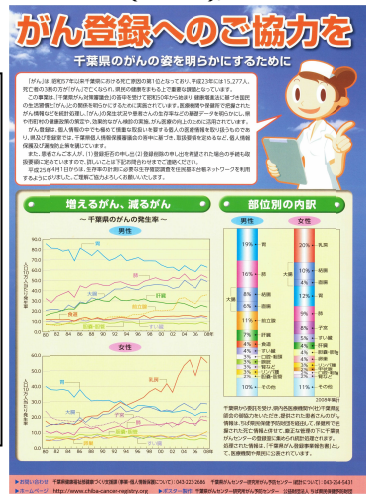
第1がんの年齢階級	第1がんの症例数	第2がんの症例数	第3がんの症例数	初発から第2がん罹患初発から第3がん罹患	
				までの平均年数	までの平均年数
0-4	7	2		12.1	
5-9	4			17.5	
10-14	4	3		6.8	
15-19	7	6		10.9	
20-24	11	5		13.7	
25-29	37	13		11.8	
30-34	95	35		14.3	
35-39	222	63	2	14.0	8.5
40-44	473	150	1	12.0	0.0
45-49	764	329	11	10.4	4.9
50-54	1209	644	17	8.7	7.7
55-59	1843	1189	53	6.8	5.8
60-64	2525	1900	127	5.4	6.3
65-69	2994	2711	180	4.4	6.9
70-74	2995	3360	225	3.5	7.1
75-79	2051	3081	271	2.8	7.8
80-84	1120	2053	149	2.1	9.4
85-89	417	974	70	1.0	11.5
90-94	123	338	19	0.7	13.2
95-99	16	59	4	0.6	6.0
100-	2	4			
総計	16918	16918	1129	5.2	7.7

表2 (下表) 第1がんの罹患年齢階級別第2がんの罹患年齢階級

第1がんの年齢階級	第2がんの年齢階級																				
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	100-
0-4	2		2	2		1															
5-9				1		2	1														
10-14			1	2			1														
15-19				1	2		3	1													
20-24					3	1	1	3		1	1	1									
25-29						9	6	5	5	7	1	3			1						
30-34							24	16	6	10	9	12	8	7	2	1					
35-39								37	39	30	34	24	23	22	9	3	1				
40-44									98	80	84	73	60	39	30	5	3	1			
45-49									1	200	148	130	99	90	55	27	11	2	1		
50-54									1	1	364	274	206	150	110	75	23	4	1		
55-59											2	667	447	334	213	113	46	19	2		
60-64												2	1050	683	436	221	101	23	9		
65-69											1	1	5	1380	889	467	177	66	7	1	
70-74													2	5	1610	885	350	111	28	4	
75-79														1	3	1281	545	153	58	9	1
80-84											1			2	2	793	248	57	17		
85-89										1					1	3	346	63	3		
90-94																		1	111	10	1
95-99																			1	15	
100-																					2

的に呼びかけて行く必要がある。千葉県がん登録においては特に小児がんを多く扱う医療機関に向けて、地域がん登録事業を広報するため外来掲示用のポスターを作成している（図1）。

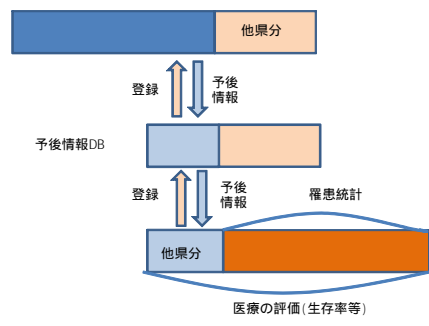
図1 医療機関向けがん登録広報用ポスター
千葉県が実施する地域がん登録事業協力医療機関の告知と問い合わせ先を明示している



第2の課題である登録の広域化の必要性と対応については千葉県に隣接した東京都と埼玉県の事業開始が開始し、がん登録情報の移動と共有に関する事前打ち合わせを行政担当部署を含めた実務者レベルで開始した。当初の目標は患者住所地と異なる自治体の医療機関を受診したがん患者情報の移送に関する検討であるが、長期の予後追跡には移送のみでは不十分である。図2に長期予後の把握を目的とした情報共有の概念を図示した。24年度に首都圏の地域がん登録が開始され、25年度に全国がん登録の法制化が進められることが決定した。今後全国での広域登録により問題が解決することを期待する。

地域のがん罹患率の把握のために他県医療機関を越境して受診するがん患者の診断情報を移送することが必要である。この際医療機関側では生存率といった形で治療成績を評価するために他県の患者の予後情報が必要である。患者の生存確認には住所地

広域がん登録の構想：予後情報DBの共用



医療の評価・長期予後追跡には登録情報の共有が不可欠

図2(上図) 広域がん登録の構想と予後情報共有データベースの概念

の役場住民課への住所確認を行うが、新住民台帳法施行後、確認に応じない市町村窓口が増加してきており、特に他県の医療機関の照会への対応は自治体ごとに独自の判断がなされる。事情は地域がん登録事業でも同様であり、県庁担当部署より公的な手続きにより照会されるが、相手方が政令市の場合には不調に終わる場合がある。

このような事情からがん患者の他県医療機関への受診の場合、登録を受診側医療機関のあるがん登録が行い、予後照会を患者住所地側のがん登録が実施すること、そして照会結果を共有のデータベースにおくことにより予後照会の問題を解決可能である。

さらに予後情報照会データベースの情報を相互に最新に維持することにより、例えば住所地の移動があった後も登録からより長期のがんに関する予後情報の取得が可能となる利点がえられる。長期にわたる個人情報の管理については解決すべき問題が残るものの、放射能汚染事故後の長期広域の追跡等に有用な情報を提供できる可能性があり、十分検討に値する仕組みであると認識している。医療圏の広域化とともに、がん登録も従来の都道府県の枠を超えてクラスター化する方向を目指す必要があり、その有用性の好例が小児がんの長期フォローアップであると考えている。全国がん登録の法制化に伴う悉皆性の高い全国登録の施行によって小児がんの長期追跡が可能となることを期待している。

E. 結論

地域がん登録を用いた小児がんの長期追跡の可能性について検討を加えた。千葉県がん登録資料を用いての検討から小児期のがん罹患の少なくとも半数が成人期に入って第2第3のがん罹患につながっていることが見て取れた。小児期から成人期にまたがる長期追跡のためには地域がん登録側で積極的に小児がんの届け出を受け入れるとともに、長期にわたる予後情報を蓄積する仕組みの構築が欠かせないことを考察した。またがん以外の副作用ががん登録で追跡調査できないことより、がん登録以外の制度で小児がんを長期にフォローアップすることも大切であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

- 論文発表
 - Li Y, Yatsuya H, Yamagishi K, Wakai K, Tamakoshi A, Iso H, Mori M, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Mikami H, Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Tokudome S, Suzuki K,

- Hashimoto S, Kikuchi S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Ozasa K, Miki T, Date C, Sakata K, Kurozawa Y, Yoshimura T, Fujino Y, Shibata A, Okamoto N, Shio H., Body mass index and weight change during adulthood are associated with increased mortality from liver cancer: the JACC Study. *J Epidemiol.* 2013;23(3):219-26. ...
- 2) Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H; JACC Study Group, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Mikami H, Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Wakai K, Tokudome S, Hashimoto S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Miki T, Date C, Kurozawa Y, Yoshimura T, Shibata A, Okamoto N, Shio H, Cohort Profile of the Japan Collaborative Cohort Study at final follow-up. *J Epidemiol.* 2013;23(3):227-32.
- 3) 三上春夫. 全国がん(成人病)センター協議会加盟施設における5年生存率(2000-2004年診断症例). 「がんの統計」編集委員会, がんの

統計'11.東京:(財)がん研究振興財団; 2013; 20-21, 84-85.

2. 学会発表

- 1) 三上春夫, 永瀬浩樹他. コンプリヘンシブがんパネルと半導体シーケンサーによる千葉J-MICCコホートゲノム解析. 第72回日本癌学会, 2013
- 2) 三上春夫, 永瀬浩樹他. 半導体次世代シーケンサーによるリスク集団特異的がん関連遺伝子多型解析. 第51回日本癌治療学会, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|------|
| 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 |

大阪府がん登録モデルに関する研究

分担研究者 井岡亜希子 大阪府立成人病センターがん予防情報センター企画調査課参事

研究要旨

大阪府がん登録に登録された小児がん（0～19歳）を対象に、大阪府がん登録モデル（大阪府がん登録における小児がん全数把握登録項目の収集および登録体制）の効果进行分析した。届出票の情報を有するのは全体の約8割に留まったことから、小児がんの届出漏れの補完における本モデルの寄与は大きかった。0～14歳の約9割が小児がん全数把握登録項目の情報を有したことから、当該診断年から早い時期での0～14歳の暫定値の公表は可能と考えられた。大阪府がん登録モデルの効果として、小児がんデータの精度向上、小児がん（15歳未満）罹患の暫定値の公表などが挙げられ、本モデルは小児がん対策の企画と評価において有用である。

A．研究目的

大阪府では、大阪府がん診療連携協議会小児・AYA部会（旧大阪府小児がん登録推進委員会）を中心に小児がん患者の大阪府がん登録への届出を推進しており、大阪府がん登録資料における小児がんデータの精度向上は著しい。すなわち、大阪府がん登録では、1)通常の院内がん登録からの届出、2)日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心とした小児がん全数把握登録項目の届出、3)遡り調査票の届出、の3種類の届出方法により、小児がん登録の精度向上に努めている。

一方、厚生労働省指定がん診療連携拠点病院では、2007年診断患者の院内がん登録からその体制が強化されており、地域がん登録への届出件数は急増している。その結果、2)の届出方法の必要性が疑問視されている。

そこで、大阪府がん登録に登録された小児がんについて、どのくらいのがんが1)～3)のいずれの票に由来しているかを明らかにし、わが国における小児がん登録体制を検討する。

B．研究方法

日本小児血液・がん学会が運用する小児がん全数把握登録の対象が19歳未満のため、大阪府がん登録に登録された、2006～2008年診断の小児がん患者(0-19歳)644名を対象とする。年齢階級は0～14歳と15～19歳、部位は「リンパ組織、造血組織（ICD10 C81-C96, D45-D47）」と「リンパ組織、造血組織以外」とする。票種類は1)届出票、2)小児がん全数把握登録項目票、3)遡り調査票の3種類である。いずれの票種類でどのくらいの対象が把握されたかについては、その指標として、票種類（「1)のみ」、「2)のみ」、「3)のみ」、「1)かつ2)」のカバー率を算出する。

（倫理面への配慮）

大阪府がん登録では、国際がん登録協議会IACRの新ガイドラインに沿って地域がん登録全国協議会が2005年9月に策定した「地域がん登録における機密保持に関するガイドライン」に従い、個人情報の保護に努めている。

C．研究結果

1．年齢階級別票種類カバー率（表1）

「1)のみ」カバー率は、0～14歳では8.1%、15～19歳では63.4%と後者で高い傾向にあったが、「2)のみ」カバー率は、0～14歳の方が高かった（0～14歳では41.9%、15～19歳では13.4%）。0～14歳の約9割が2)の情報を、15～19歳の8割超が1)の情報を有していた。

2．診断年別票種類カバー率（表2、3）

年齢階級別に票種類カバー率の推移を観察した。0～14歳について、「1)のみ」カバー率は13.2%から3.9%へと約3分の1に減少し、「2)のみ」カバー率は増加傾向が認められた。「1)かつ2)」カバー率は約50%と横ばいであった。

15～19歳について、「1)のみ」カバー率が減少傾向であり、「2)のみ」カバー率は2008年には約20%まで増加していた。

3．部位別票種類カバー率（表4）

「リンパ組織、造血組織以外」では、「リンパ組織、造血組織」と比べて、「1)のみ」および「2)のみ」カバー率が共に高い傾向にあった。

D．考察

大阪府がん登録では、小児がんの届出漏れを補完するため、大阪府内医療機関の小児科医に協力を得て、日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握登録項目も収集および登録している。わが国における小児がん登録体制を検討するため、この大阪府がん登録モデルから得られる効果を明らかにした。

大阪府がん登録に登録された小児がんについて、その情報由来は年齢により大きく異なった。0～14歳では、その約9割が小児がん全数把握登録項目の情報を有しており、そのうちの5割弱はこの票のみで把握されていた。15～19歳では、その約3割しか小児がん全数把握登録項目の情報を有しておらず、この世代における小児科医以外の医師の影響の大きさが窺われ

た。

票種類カバー率の推移では、いずれの診断年においても、届出票の情報を有するのは全体の約8割に留まった。厚生労働省指定がん診療連携拠点病院では、2007年診断患者の院内がん登録からその体制が強化されているが、この指定要件に関わるのはわが国に多いがん（胃、大腸、肝、肺、乳がん）のみであり、小児がんは含まれていない。したがって、これら施設からの届出票件数の増加が、小児がんの届出状況に与えた影響は少なく、小児がん登録についてはこれら以外の施設の協力も必要である。大阪府がん登録モデルでは、日本小児血液・がん学会所属の小児科医の協力も得ており、小児がん登録の精度向上への寄与は大きいと考える。

地域がん登録における罹患の確定時期は、当該診断年から約3年後であるが、小児がん対策の進捗評価を適宜行うため、それよりも早い時期に暫定値を公表して欲しいとの要望はある。大阪府がん登録モデルで収集している小児がん全数把握登録項目は、診断年の翌年には大阪府がん登録に届けられ、また、0～14歳のがんの約9割がこの情報を有し、票件数が年間約150件であることを考慮すると、0～14歳のがんについては、暫定値の公表は可能であると考ええる。

以上のように、小児がんデータの精度向上、小児がん（15歳未満）罹患の暫定値の公表など、大阪府がん登録モデルから得られる効果は大きい。

E．結論

日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握登録項目も収集および登録する、大阪府がん登録モデルから得られる効果として、小児がんデータの精度向上、小児がん（15歳未満）罹患の暫定値の公表などが挙げられ、本モデルは小児がん対策の企画と評価において有用である。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

井岡亜希子, 津熊秀明. 大阪府における
AYA (Adolescents and young adults) 世
代のがんの実態. JACR Monograph 2013;
19: 50-57.

2. 学会発表

Ioka A, Nakata K, Inoue M, Tsukuma

H. Survival of AYAs with
lymphoma/leukemia treated at
pediatric versus adult facilities
in Osaka, Japan. The 35th Annual
Meeting of the IACR October 2013,
Buenos Aires, Argentina [ポスター]

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

表1 年齢階級別票種類カバー率

	0-14歳		15-19歳	
「 ^{*1} のみ」カバー率	39	(8.1)	104	(63.4)
「 ^{*2} のみ」カバー率	201	(41.9)	22	(13.4)
「 ^{*3} のみ」カバー率	1	(0.2)	3	(1.8)
「かつ」カバー率	239	(49.8)	35	(21.3)
計	480	(100.0)	164	(100.0)

*1 通常の院内がん登録からの届出

*2 日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心として小児がん全数把握登録項目の届出

*3 遡り調査票による届出

表2 診断年別票種類カバー率 - 0-14歳

	2006年		2007年		2008年	
「 ^{*1} のみ」カバー率	18	(13.2)	14	(8.6)	7	(3.9)
「 ^{*2} のみ」カバー率	47	(34.6)	68	(41.7)	86	(47.5)
「 ^{*3} のみ」カバー率	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
「かつ」カバー率	71	(52.2)	81	(49.7)	87	(48.1)
計	136	(100.0)	163	(100.0)	181	(100.0)

*1 通常の院内がん登録からの届出

*2 日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心として小児がん全数把握登録項目の届出

*3 遡り調査票による届出

表3 診断年別票種類カバー率 - 15-19歳

	2006年		2007年		2008年	
「 ^{*1} のみ」カバー率	41	(75.9)	36	(60.0)	27	(54.0)
「 ^{*2} のみ」カバー率	3	(5.6)	10	(16.7)	9	(18.0)
「 ^{*3} のみ」カバー率	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
「かつ」カバー率	7	(13.0)	14	(23.3)	14	(28.0)
計	54	(100.0)	60	(100.0)	50	(100.0)

*1 通常の院内がん登録からの届出

*2 日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心として小児がん全数把握登録項目の届出

*3 遡り調査票による届出

表4 部位別票種類カバー率

	リンパ組織、造血組織		リンパ組織、造血組織以外	
「 ^{*1} のみ」カバー率	42	(16.0)	101	(26.4)
「 ^{*2} のみ」カバー率	79	(30.2)	144	(37.7)
「 ^{*3} のみ」カバー率	2	(0.8)	2	(0.5)
「かつ」カバー率	139	(53.1)	135	(35.3)
計	262	(100.0)	382	(100.0)

*1 通常の院内がん登録からの届出

*2 日本小児血液・がん学会所属の小児科医を中心として小児がん全数把握登録項目の届出

*3 遡り調査票による届出

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
 分担研究報告書

「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期
 フォローアップセンター構築に関する研究」

分担課題：長期フォローアップモデルネットワーク構築

研究分担者	前田 美穂	日本医科大学教授(小児科学)
	清谷 知賀子	国立成育医療研究センター内科系診療部医員(血液腫瘍科)
	小林 良二	札幌北榆病院部長(小児科小児思春期科)
	笹原 洋二	東北大学病院講師(小児科)
	表島 秀雄	日本大学医学部教授(総合医学研究所)
	気賀沢 寿人	神奈川県立こども医療センター客員研究員(臨床研究所)
	工藤 寿子	静岡県立こども病院科長(血液腫瘍科)
	浅見 恵子	新潟県立がんセンター新潟病院部長(小児科)
	堀部 敬三	名古屋医療センターセンター長(臨床研究センター)
	井上 雅美	大阪府立母子保健総合医療センター主任部長(血液腫瘍科)
	小林 正夫	広島大学医学部教授(小児科)
	岡村 純	九州がんセンター(小児科)
	稲田 浩子	久留米大学医学部助教(小児科)
	足立 壮一	京都大学医学研究科教授(人間健康科学系専攻)

研究要旨

小児がんの長期フォローアップを行う上で、フォローアップのガイドラインは重要である。われわれは、ガイドラインを作成する際に同じ疾患であってもその治療により、フォローアップの強度を変えるべきであると考え、5段階6リスクレベルを設定した。ガイドラインにおけるフォローアップレベル設定の検証を行った。今回3施設、1237例について、その晩期合併症を検討するとともに、レベル設定が晩期合併症発症予測に有用であるか否かの検証を行った。その結果では、晩期合併症として、内分泌疾患が20.4%と最も多く、次が骨筋肉障害であった。予測晩期合併症の確率と治療終了時のフォローアップレベル判定の関係を検討した結果、予測晩期合併症の確率(中央値)はレベル1で0.21、レベル2で0.20、レベル3で0.36、レベル4で0.61、レベル5Aでは、0.39であった($r=0.64$ 、 $p<0.001$)。

研究協力者

羊 利敏(国立成育医療研究センター)

併症の生じることが徐々に明らかになってきた。しかし、晩期障害の原因となる治療の詳細との関係は、未だ明確ではないものが多い。晩期合併症の早期発見及びそれらへの早期の対処を行うためにはまず、長期的なフォローアップ体制の整備が必要である。長期フォローアップにあたっては、日本中のどこであっても同様な方針でのフォローアップが必要である。そのためにわれ

A. 研究目的

小児がんの治療成績は近年ますます向上し、現在では小児がん患児の70~80%ないしはそれ以上が治癒するようになった。しかしそれに伴い治療終了後に様々な晩期合

われは、小児がんの長期フォローアップガイドラインを作成した。しかし、小児がんの長期フォローアップにあたっては、全ての患者が同じ方法でフォローアップされる必要はなく、疾患や治療によって晩期合併症のリスクの程度は変化すると考えられる。現在作成している長期フォローアップガイドラインでは、治療法別に(一部疾患も加味されている)1から5(5はaとbに分けている)の5段階に分け、ケアプロバイダー、受診頻度、評価内容を規定している。(表1)

今回、晩期合併症と特定の治療薬や治療法との関連について明らかにするとともに、長期フォローアップガイドラインで設定されているフォローアップの方法が、晩期合併症のリスクの予想に合致しているか否かを検討した。

B. 研究方法

1) 3施設で1980年1月1日より2009年12月31日に小児がんの経験者を対象に、カルテ調査を行った。検討項目は疾患名、病期、診断日、診断年齢、治療最終日、手術の有無、化学療法(アントラサイクリン系薬剤:ドキシソルビシン(DOX)換算、サイクロフォスファミド(CPM)、プラチナ製剤、デキサメタゾンデキタゾン、放射線照射、造血細胞移植、再発、二次がん、最終観察日、転帰、治療終了の晩期合併症、臓器機能障害、終了時のフォローアップレベル、及び日常生活について調査した。

化学療法の薬剤使用量については、アントラサイクリン系薬剤は、以下の基準にごとくドキシソルビシン量として換算を行って記載する。プラチナ製剤であるカルボプラチン(CBDCA)は、下記の換算式を用いシスプラ

チン(CDDP)として換算して記載した。

A) アントラサイクリンの換算

ドキシソルビシン(DOX):ダウノルビシン:
イダルビシン:ミトキサントロン:テラルビ
シン(THP アドリアマイシン):エピルビシン
= 1 : 0.83 : 5 : 4 : 0.6 : 0.67

B) プラチナ製剤の換算

カルボプラチン(CBDCA) x 0.25 = シスプラチン(CDDP)

2) 長期フォローアップガイドラインのフォローアップレベル分類に従い、治療終了時のフォローアップレベルを判定する。

3) アウトカムを晩期合併症について判断し分類する。治療終了の時点でアウトカムとして、(1)晩期合併症は、a. 特になし、b. 何らかの症状あり(軽度の臨床症状があるか臨床検査所見の異常のみで治療を要さないもの)、c. 治療の必要あり(何らかの治療・薬物補充を必要とするもの)、d. 不明の4分類で、前記b.とc.を晩期合併症ありと判定。また晩期合併症があったものについては、その種類を調査する。(2)日常生活については、a. 特に問題なし、b. 社会参加困難(日常生活に支障はないが社会生活上何らかの問題を有するもの)、c. 要生活制限(身の回りの日常生活に支障があるもの)、d. 不明の4分類とする。

4) 性別、現在の年齢、初発時年齢、原疾患(診断病名)、化学療法の内容・放射線療法の種類と線量・造血細胞移植の種類(自家・同種)・手術・再発について、晩期合併症をアウトカムとしてオッズ比を算出した。また晩期合併症のリスクに関する多変量解析も行った。すべての統計解析は、SPSS Statistics Ver.18 日本語版(日本IBM社、東京)とソフトR 3.0.0(Institute for

Statistics and Mathematics, Vienna, Austria; www.R-project.org)を使用した。

C . 研究結果

1) 対象の選択

3施設、1237例の症例から死亡症例220例、診断日が外れていた79例、診断時年齢が16歳以上の10例、基礎疾患のある120例、晩期合併症が不明であった99例の除外した709例を対象とした。(図1)

2)709例のうちの668例について、治療終了時のフォローアップレベルと晩期合併症との関係を検討した。フォローアップレベル1~5について各々症状のあるもの、治療の必要なもの、症状がありかつ治療の必要なものの割合を示した。(図2-1)

3) 709例のうちの臓器機能障害のあった312例を対象に、治療終了時のフォローアップレベル1~5について社会参加困難、要生活制限、社会参加困難かつ要生活制限者の割合を検討した。(図2-2)

4) 313例の晩期合併症を認める小児がん経験者の晩期合併症の種類とそれぞれの割合を図3に示した。最も多い晩期合併症は内分泌疾患であった。

4) 晩期合併症に関する多変量解析を行った結果を表2と図4に示した。造血細胞移植なし群に比し、adjusted ORが非自家移植では7.11、自家移植では5.21、原発疾患では神経芽腫を1.0とすると脳腫瘍が4.32であった。

5) 予測晩期合併症確率とフォローアップレベルとの関係を図5に示した。各レベルの予測中央値は、レベル1と2では0.2前後、レベル3では0.35、レベル4では0.66、レベル5では0.51との確率であった。(r=0.64, p<0.001)

6)予測晩期合併症確率と治療終了時のフォローアップレベルとの関係を図6に示した。各レベルの予測中央値は、レベル1で0.21、レベル2で0.20、レベル3で0.36、レベル4で0.61、レベル5Aでは、0.39との確率であった。(r=0.64, p<0.001)

7) 予測晩期合併症確率を4つに分け各々の晩期合併症の有る割合を検討した結果を図7に示した。



図1 データ選択

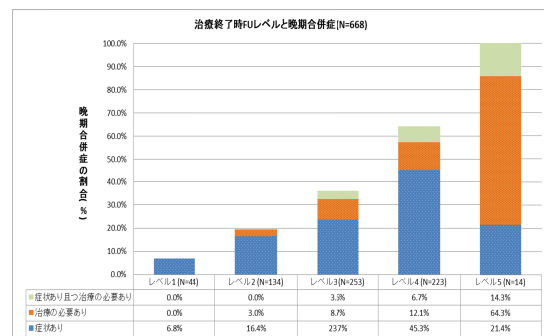


図2-1 治療終了時FUレベルと晩期合併症

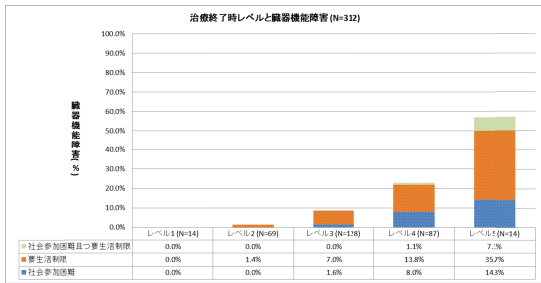


図 2-2 治療終了時FU レベルと臓器障害

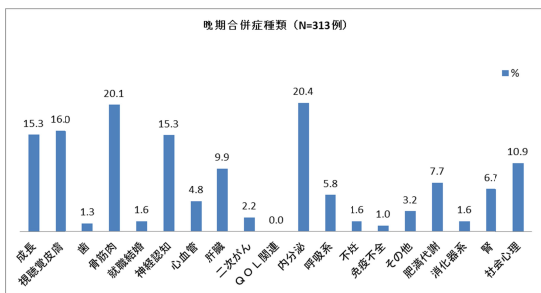


図 3 晩期合併症の種類

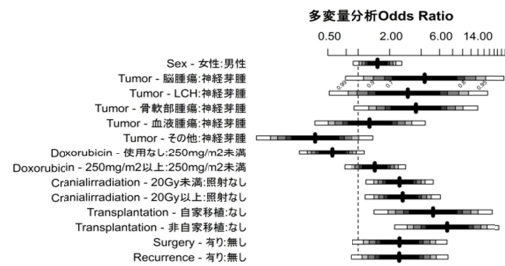


図 4 多変量分析 Odds Ratio

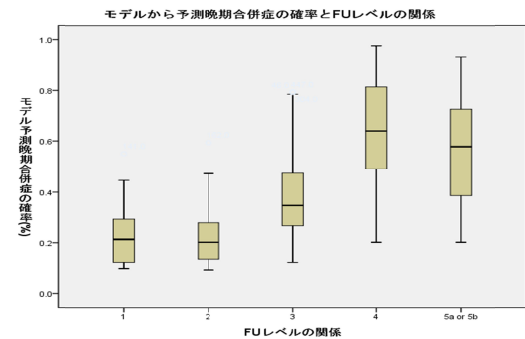


図 5 モデルから予測晩期合併症の確率とFU レベルの関係

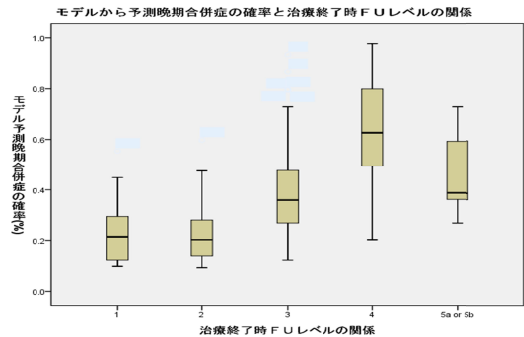


図 6 モデルから予測晩期合併症の確率と治療終了時FUレベルの関係

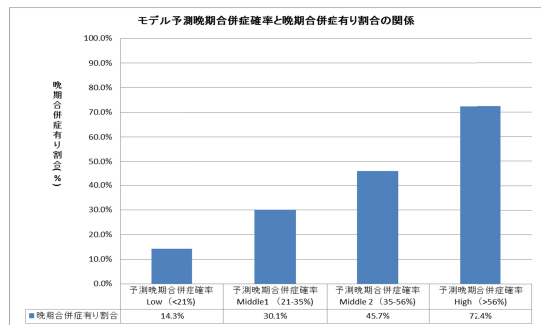


図 7 モデル予測晩期合併症確率と晩期合併症有り割合の関係

D. 考察

治療終了時5段階フォローアップレベルで、晩期合併症の有る者はレベル1で6.8%、レベル2で16.4%、レベル3で23.7%、レベル4で45.3%、レベル5で21.4%であった。ただしレベル5では、治療が必要な人は64.3%であった。また臓器障害があり生活制限のある者がレベル2では1.4%、レベル3では7.0%、レベル4では13.8%、レベル5では35.7%あったこと、さらに治療終了時のフォローアップレベルと晩期合併症の予想確率からみても、レベル1から4においては、今回のレベル分けはほぼ有用であると考えられた。レベル5においては、治療終了時点で晩期合併症がある小児がん経験者が多く

含まれており、その中身は多様であり、評価に何らかの問題があった可能性も否定できないと思われた。

E . 結論

小児がん経験者の長期フォローアップの課題解決の一つとして、性別、現在の年齢、初発時年齢、原疾患（診断病名）、化学療法の内容、放射線療法の種類と線量、造血細胞移植の種類(自家・同種)、再発について、晩期合併症と日常生活の状態をアウトカムとしたオッズ比を算出することにより、小児がんの長期フォローアップガイドラインにおけるフォローアップレベルの基準は妥当であった。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1.Yasushi Ishida, Miho Maeda, Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko,Kato, shoko Goto, Sachi Sakaguti, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara. Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. Br J Haematol (in press)
- 2.石田也寸志、有瀧健太郎、前田美穂、他：小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査。日本小児血液・がん学会雑誌 50(2):220-226, 2013.

- 3.前田美穂. 慢性疾患と妊娠・周産期・トランジション 小児がん経験者. 小児科診療 76 : 1941-1946 , 2013

2. 学会発表

I. シンポジウム

小児がん経験者(CCS)の長期フォローアップの問題点と対策

- 前田美穂. 小児がん経験者のための長期フォローアップガイドラインの作成
第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日～21日、広島

II. 一般演題講演

- 1.今川和生、福島敬、鈴木涼子、福島紘子、小林千恵、遠藤幹也、前田美穂、岩井艶子、櫻井英幸、須磨崎亮. 難治 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍例への医療連携による陽子線併用療法は効果があるか. 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日～21日、広島
- 2.牛腸義宏、清河信敬、富田理、飯島一智、吉原宏樹、石橋武士、小林健一郎、福島敬、前田美穂、林泰秀、菊地陽、真部淳、小原明. B 前駆細胞性 ALL 再発症例マーカーの特徴に関する検討. 第55回日本小児血液・がん学会 2013年11月29日～12月1日、福岡
- 3.尾崎優介、竹田幸代、岡崎哲也、早川潤、山西慎吾、植田高弘、今井丈英、高瀬眞仁、前田美穂、伊藤保彦. 肺炎球菌感染を契機に血球貪食症候群を発症した慢性皮膚粘膜カンジダ症の1例. 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日～21日、広島
- 4.山西未穂、植田高弘、早川潤、前田美穂、

伊藤保彦、小倉浩一、中馬広一. 特異な転座を認めなかった myxoid liposarcoma. 第 55 回日本小児血液・がん学会 2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日、福岡

5.板橋寿和、早川潤、山田晃子、山西慎吾、植田高弘、五十嵐徹、前田美穂、伊藤保彦. ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群の 1 例. 第 55 回日本小児血液・がん学会 2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日、福岡

6.田辺雄次郎、早川潤、吉野美緒、植田高弘、前田美穂. 右鼻前庭部原発の胎児型横紋筋肉腫に対して Mohs 軟膏塗布し QOL の向上および延命効果を認めた一例. 第 55

回日本小児血液・がん学会 2013 年 11 月 29 日～12 月 1 日、福岡

7. Miho Maeda, Eiichi Ishii, Yasushi Ishida, Shigeru Ohta, Takayuki Okamura, Hirokazu Kanegane, Toshiyuki Kito, Kazuhiro Kogawa, Nobuhiro Suzuki. A survey of disseminated juvenile xanthogranuloma in Japan. 29th Annual Meeting of the Histocyte Society. Oct 21-23, 2013. Washington DC, USA

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1. 長期フォローアップレベル

レベル	分類	対象者	ケアプロバイダー	コンタクト頻度	評価内容
1	一般的健康管理群	外科手術のみ (頭頸部、胸腹部、四肢)	健康診断医 または、家庭医	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・一般診察 ・一側臓器摘出の場合は、当該臓器の機能評価を行う。 ・成人期以降は、電話/郵送による予後調査を行う。
2	経過観察群	低リスクの化学療法を受けた患者 (Doxorubicin 250mg/m ² 未満、かつ Cyclophosphamide 5g/m ² 未満、かつ Cisplatin 300mg/m ² 未満、かつ Ifosphamide 45g/m ² 未満、かつ Dexamethasone 使用歴なし)	家庭医、または 長期フォローアップ外来	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・一般診察 ・治療関連晩期合併症が疑われる場合は、必要な専門検査を行う。 ・成人期以降は、電話/郵送による予後調査を行う。
3.	標準的フォローアップ群	高リスクの化学療法を受けた患者 (Doxorubicin 250mg/m ² 以上、 Cyclophosphamide 5g/m ² 以上、 Cisplatin 300mg/m ² 以上、または Ifosphamide 45g/m ² 以上 Dexamethasone 使用歴) 自家移植併用大量化学療法(放射線 照射を含まない)を受けた患者 20Gy 未満頭蓋放射線照射患者 頭蓋以外の放射線照射患者	長期フォローアップ外来	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する専門検査を行う。 ・成人期以降も、フォローを行うことが望ましい。 ・成人期以降にフォロー中止する場合は、電話/郵送による予後調査を行い、必要に応じ専門検査を行う。

レベル	分類	対象者	ケアプロバイダー	コンタクト頻度	評価内容
4	強化フォローアップ群	20Gy 以上頭蓋放射線照射患者 同種造血細胞移植を受けた患者 再発治療を受けた患者 遺伝性腫瘍症候群のある患者 脳腫瘍患者 自家血液細胞移植併用大量化学療法 (放射線照射を含む) を受けた患者	長期フォローアップ外来	1/年*	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般診察 ・ 治療関連晩期合併症に対する専門検査を行う。 ・ 成年期以降もフォローが必要
5A	要介入群 (重篤な病態・全身的問題)	臓器機能障害による社会参加不能患者 臓器機能低下に伴う要生活制限患者 晩期合併症の症状のある患者 晩期合併症に対して治療が必要な患者	長期フォローアップ外来	1/3-6ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般診察 ・ 治療関連晩期合併症に対する専門検査および治療を行う。 ・ 成年期以降もフォローが必要。
5B	要介入群 (疾患特異的な問題)	臓器特異的な外科的治療後のフォローが必要な患者 (例；骨肉腫後の人工関節、網膜芽細胞腫後の義眼)	専門診療科外来	必要時	<ul style="list-style-type: none"> ・ 専門診療科でのフォローが必要

* ; 年1回の受診では、受診日を誕生日にするなどの工夫が望まれる。

資料 1

Anthracycline 換算式

DOX : DNR : IDA : MIT : THP : EPI : ACR = 1 : 0.83 : 5 : 4 : 0.6 : 0.67 : 0.5

DOX: Doxorubicin, DNR: Daunorubicin, IDA: Idarubicin, MIT: Mitoxantrone, THP: Pirarubicin, EPI: Epirubicin, ACR: Aclarubicin

THP および ACR 以外は、Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Vrsion 3.0-October 2008; 33-36 を参考にした。

THP は、Ewer MS, Benjamin RS; Cardiac Complications. Cancer Medicine eds. Holland JF et al. 1997, pp3197-3215 と

Mathe G, et al. Biomedicine and Pharmacotherapy1986; 40:376-379 を参考にした。

表2 晩期合併症のリスクに関する多変量解析

N=511

リスク因子		Adjusted OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
性別	男子	1.00			
	女子	1.53	1.02	2.30	0.041
原発腫瘍	神経芽腫	1.00			
	脳腫瘍	4.32	1.13	16.60	0.033
	LCH	2.98	0.78	11.37	0.109
	骨軟部腫瘍	3.57	1.26	10.07	0.016
	血咳腫瘍	1.28	0.50	3.27	0.602
	その他	0.38	0.14	1.01	0.053
Doxrubicin	使用なし	1.00			
	250mg/m ² 未満	1.81	1.04	3.15	0.035
	250mg/m ² 以上	2.61	1.39	4.90	0.003
頭蓋照射	頭蓋照射なし	1.00			
	20Gy 未満	2.49	1.41	4.37	0.002
	20gy 以上	2.67	1.42	5.01	0.002
造血細胞移植	造血移植なし	1.00			
	自家移植	5.21	1.94	14.02	0.001
	非自家移植	7.11	2.94	17.18	0.000
手術	なし	1.00			
	あり	2.49	1.12	5.52	0.025
再発	なし	1.00			
	あり	2.47	1.09	5.60	0.030

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

長期フォローアップセンター構想

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療研究センター 理事長特任補佐室長

研究要旨 小児がん経験者が長期にわたり必要な支援を受けることができる仕組みを考察することを目的とした。小児がん患者およびその家族が求めている支援に関しては、がん対策推進協議会小児がん専門委員会の報告書に記載がある内容を手掛かりに長期フォローアップに係る課題を整理した。また、長期フォローアップの仕組みについては、小児がん拠点病院と中核機関によるネットワークの特徴を分析し、そのモデルとなる機能を有していることが判明した。

A. 研究目的

小児がん経験者が長期にわたり必要な支援を受けることができる仕組みを考察すること。

B. 研究方法

1. 小児がん患者およびその家族が求めている支援に関する調査

国の審議会・検討会の提言等の中から小児がん経験者への長期支援の在り方を整理した。また、研究者へのインタビューを通じて患者・家族が求めているものを明らかにした。

2. 小児がん拠点病院・中核機関によるネットワークにおける長期支援の在り方に関する調査

国が進めている小児がん拠点病院ならびに中核機関の整備に係る事業の中での長期フォローアップの位置づけについて調査した。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、ヒトを対象とした研究は行わない。

C. 研究結果

1. 小児がん患者およびその家族が求めている支援に関する調査

表 1 に、がん対策推進協議会小児がん専門委員会が 2011 年 8 月 25 日に提出した報告書「今後の小児がん対策のあり方について」の参考資料から抜粋した文章を掲載した。ここで特徴的なことは、長期フォローアップは、小児がん登録、患者支援と連結しているという視点である。この意味する点をより具体的にするためにこの報告書作成に携わった委員から意見を求めた。その要約を表 2 にまとめた。

表 1 小児がん登録体制と長期フォローアップとの連携

2. 小児がん登録体制
小児がんは、希少疾患であるがゆえに疫学研究として実際の発症数とその増減、予後を把握することが必要であり、そのためには悉皆登録が求められる。これには一般社会や患者への啓発が必要であるとともに、法制化を含めた医療機関からの登録の義務化が望まれる。
また、登録しやすい様式と仕組み、目的に応じた登録制度の構築とともに、登録よって患者支援が開始されまた長期フォローアップ

のデータと連結できるシステムが患者にとって有用であり、登録自体の推進につながる。

また、登録データの公開や治療成績の公開も必要であり、小児がん拠点病院においては、現行の小児がんの登録システムや院内登録や地域がん登録との連携も模索することが望まれる。

(出典：がん対策推進協議会小児がん専門委員会～今後の小児がん対策のあり方について～。「小児がん対策専門委員会のがん対策推進協議会への報告についての参考資料」2011年8月25日)

表2 長期フォローアップのあるべき姿

<p>1. 長期フォローアップの必要性</p> <p>医療面</p> <ul style="list-style-type: none">・ 定期受診・ 後遺症や晩期合併症への対応・ 成人診療科への移行 <p>生活面</p> <ul style="list-style-type: none">・ 経済面・ 就労面・ 療養上のサポート(特に脳腫瘍など生活面に深刻な影響を与える疾患の場合) <p>2. 社会資源</p> <p>病気を持った人が利用できる社会制度は現在少数しかいないため、他の法律に基づくサービスとの連携や応用あるいは新たなサービスの創設などの課題がある。</p> <p>3. 小児がん登録との連携</p> <p>登録を相談支援につなげ、長期にわたりサポートが可能な仕組みを作れば問題が深刻化する前に必要な時に早期に関わり、サポートも最小限に抑えることができる。さらに、患者・家族にも相談をする力が身につくため、成人科への移行やその後の別の相談窓口へもスムーズにつなげることができる。また、フォローアップの解消にもつながるため、相談支援は重要であり、登録・長期フォローアップ・相談支援は3つでワンセットと考えるべき。</p> <p>4. 実名での登録とフォロー</p> <p>支援を継続して行くと視点からは当然実名での登録が重要である。ただし実名登録のデメリットも充分検討し、管理方法等の検討が必要である。</p>
--

2. 小児がん拠点病院・中核機関によるネットワークにおける長期支援の在り方に関する調査

平成24年9月7日付で厚生労働省健康局長が各都道府県知事宛に送付した通知「小児がん拠点病院の整備について(健発0907第2号)」に小児がん拠点病院の要件について記載されているが、長期フォローアップに係る記載は、「(8) 地域の中で長期にわたって、患者及びその家族の不安、治療による合併症及び二次がんなどに対応できる体制を整備すること。」とある。すなわち、少なくとも小児がんの拠点病院にとって長期フォローアップ体制は整備することが求められていることになる。

一方、小児がん医療・支援のあり方に関する検討会から平成24年9月に出された「小児がん医療・支援の提供体制のあり方について(報告書)」には小児がん中核機関の役割として「成人への移行を視野に入れた長期フォローアップ体制の支援(疾患別晩期合併症に関する情報収集・発信等)」が掲載されている。

したがって、小児がん拠点病院と中核機関による15施設間のネットワークの中では長期フォローアップに取り組む体制は計画されるのだと期待できる。

D. 考察

長期フォローアップを考えるうえで最も重要な点はいかにしてフォローアップロスを少なくするかであり、そのためには実名登録ならびに相談支援体制の充実であることが本研究で明らかになった。このような機能をすべての病院に求めることは困難であるため、まずは小児がん拠点病院のネットワークで実施することが現実的であると考えられる。小児がん拠点病院とそこで治療を受けた患者とのリンクは実名で実施できるが、患者が他施設を受診するようになった時や中央機関が情報を収集する場合なども実名を提供できる仕組みが必要となる。あるいは、中核機関は実際には患者情報を収集せず、拠点病院と連携して仮想的に患者情報にリンクでき

る形態も可能かもしれない。

いずれにせよ、長期にわたり患者を追跡し適切な支援を行うためには持続する資金が必要であり、それが実現的か否かはいまだ見えてこない状況である。

E．結論

小児がん経験者の長期フォローアップに仕組みを考えるうえで参考になる情報が整理された。小児がん拠点病院ならびに中核機関によるネットワークは小児がん経験者の長期フォローアップ体制についてモデルとなる可能性が考えられた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

該当なし

2．学会発表等

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

該当なし

2．実用新案

該当なし

3．その他

該当なし

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん登録と長期フォローアップのための情報システム構築
（主任研究者 黒田 達夫 慶應義塾大学小児外科教授）

分担研究者	瀧本 哲也	国立成育医療研究センター研究所 小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室長
	池田 均	獨協医科大学越谷病院 小児外科 教授
	松田 智大	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 地域がん登録室室長
研究協力者	箕輪 純子	小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室
	岡本 和子	小児がん疫学臨床研究センター登録データ管理室

研究要旨 小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集するシステムを構築するために、小児がん中央機関が拠点病院と連携して果たすべき役割として、小児がんの登録については、日本小児血液・がん学会登録を一次登録として小児がん特有のより詳細な項目を小児がん中央機関が拠点病院から収集すること、小児がん研究グループのデータセンターと連携し、臨床研究に参加した患者についての情報も同意を取得したうえで収集できる体制の構築を目指すこと、そしてこれら在全国がん登録データと連携させること、また小児がん経験者の長期フォローアップについては、小児がん中央機関-拠点病院（地区ブロック）-診療施設からなるネットワークで小児がん経験者との長期にわたる接触のあり方や、収集すべきフォローアップ情報を明確化したうえで情報を小児がん中央機関に集約し、長期的合併症に対する検査スケジュールや治療法/対処法、さらに就学や就職支援のためのガイドライン等を作成し、改良・公表していく体制を構築すべきと考える。これらの活動はおのずと小児がん診療の集約化にもつながっていくと考えられる。

A. 研究目的

本分担研究では、小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集するシステムを構築するために、小児がん中央機関が拠点病院と連携して果たすべき役割について、小児がん領域で現在実施されている日本小児血液・がん学会登録による「20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究」（以下、学会登録）の実態、および昨年度までの厚生労働科学研究費補助金研究（がん臨床研究事業）の

結果等をふまえて、具体的に提言することを目的とする。

B. 研究方法

学会登録、および小児がんの長期フォローアップ体制の現状、および成人領域も含めた全国がん登録の法制化や現在進行中の各地区の小児がん拠点病院を中心とした診療連携のための地区ブロック構築の動き等もふまえて、小児がん中央機関が小児がんの登録、臨床試験や観察研究から長期フォ

ローアップに至る流れを連結させるために果たすべき役割について考察する。

(倫理面への配慮)

学会登録における情報収集は、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して実施している。収集する患者情報には、登録対象者を直接識別できるような個人情報(実名、カルテ番号、住所の詳細等)は含まないが、小児がんの登録業務を担当する者には、個人情報の取扱いにかかわる教育を行うとともに、データベースは外部のネットワークに接続しないイントラネットで管理し、登録内容の閲覧・修正については職員に固有のユーザーID・パスワードを必須とした。また、症例登録に先立って登録者の所属施設長からの承認を確認している。

C. 研究結果

1. 学会登録の現状と今後の小児がん登録のあり方について

2009年12月以来、日本小児血液・がん学会の委託を受けて学会登録の実務を国立成育医療研究センターの小児がん登録室で行っている。これまでの累積登録症例数は、2008年は固形腫瘍895例、造血器腫瘍1153例、2009年は固形腫瘍972例、造血器腫瘍1123例、2010年は固形腫瘍958例、造血器腫瘍1157例、2011年は固形腫瘍1000例、造血器腫瘍1038例、2012年は固形腫瘍876例、造血器腫瘍951例である。疾患の細分類などのより詳細な登録情報については学会誌等に別途報告されるためここではふれないが、本邦における造血器、固形腫瘍の新規登録例数はそれぞれ年間約1000例前後で推移しており、年間2000~2500例と考

えられる小児がんの新規発症例数からは80%以上の捕捉率と考えられる。

ただし現行の学会登録の内容は小児がんの病態に直接関連する項目は少なく、治療に関連する項目も全くない、カタログ情報に近いものであるため、小児がんの実態解明に関する研究にはあまり役立たない。この点については、昨年法制化された全国がん登録も同様である。したがって小児がん特有の詳細な項目を収集して集計し、小児がんの実態解明に役立てるシステムの構築は小児がん中央機関の役割のひとつと考えられる。その一方で、小児がん診療施設の負担軽減のために、現行の学会登録との重複をなるべく避ける必要がある。また今後、全国がん登録が実際に開始されれば、小児がんも含めたがんの疾患頻度とその年次変化については、ほぼすべて把握されることになると考えられる。したがって、小児がん中央機関が把握する小児がん関連情報に悉皆性を求める必要は乏しいと考えられる。

以上より、小児がん特有の詳細な項目については、学会登録とは別に、小児がん中央機関が拠点病院から収集すべきと考えられる。この際、学会登録との不整合を避けるために、学会登録のカタログ情報を一次登録として、登録例についてより詳細な情報を収集するのが現実的と思われるが、もとより学会との調整が必要である。現在、小児がん拠点病院15施設からの登録例が全学会登録例の約1/4~1/3程度を占めていることを考慮すれば、悉皆性はないが年間数百例の情報の収集が見込まれるため、毎年累積していけば有用な情報となり得ると考えられる。

2. 小児がん登録と臨床研究との連携

現在、小児がん領域で臨床試験を実施している全国規模の研究グループは7つあり、いくつかの研究グループでは対象疾患について独自の症例登録を実施している。しかし、臨床試験の登録も含むグループ独自の登録は、学会登録や全国がん登録とはもちろん独立している。したがって、臨床試験（あるいは介入のない観察研究）で得られた臨床情報を研究グループ外の登録に直接提供する方策はない。例えば国立成育医療研究センターでデータ管理を実施している小児固形腫瘍観察研究では、現在オンライン登録システムを構築しているが、観察研究のために入力した臨床データの一部を、あくまでも施設の責任で学会登録に移行させることができるようにシステム上の便宜を図ることまでが限界である。臨床試験登録例のデータについては、このような連結も存在していない。

一方、ドイツでは登録と臨床試験が連結しており、小児がん登録が臨床試験の入り口の役割を果たしている。すなわち、小児がん患者を診断した施設は登録センターに診断名を伝え、登録センターから腫瘍に固有の登録フォームを受け取るが、施設で記入された登録フォームは登録センターではなくがん種に応じたスタディセンターに返送され、そこで記載内容に関するクリーニングが実施される。このため、小児がんの登録が臨床試験に直結するのみならず、登録データの質もきわめて高いものとなっている。このようなシステムには、もちろん法的なうらづけが必要であるが、小児がん登録と研究グループの臨床

試験データセンターとが連携できれば、本邦でも研究グループ登録や臨床試験/観察研究の登録時に同意を得ることによってデータの移動は難しくないと考えられる。

3. 小児がん経験者の長期フォローアップ

小児がんの罹患や治療に伴う長期的な合併症として、低身長、二次性徴不全、不妊などの内分泌系の異常、心、腎、肺、神経系、聴力などの各種臓器の機能不全、二次がんなどの肉体的な障害に加えて、認知機能障害や社会的問題などがあり、これらがさらに就学や就職に影響することが知られている。このような長期的合併症の実態の把握および対策は、小児がん克服後の期間が長い小児に特有の事項であり、成人がんにはない問題であるにもかかわらず、情報を系統的に収集するシステムが本邦には存在しない。その一方で、長期フォローアップには、小児がん経験者とのようにして長期にわたって接触を継続するか、小児がん経験者にとってどのような利益があるのか、また膨大な情報の中からどのような情報を選択して収集するか等の問題点がある。

これらの問題を解決するためには、小児がん中央機関-小児がん拠点病院(地区ブロック)-診療施設からなるネットワークを形成し、各地域において診療施設と当該地域の拠点病院が連携して小児がん経験者との接触を維持するとともに、小児がん中央機関に長期フォローアップ情報を集約する体制を構築する必要がある。そのうえで、学会や研究グループと協議して、小児がんの長期合併症の実態把握のために真に必要な情報や、小児がん経験者の就学・就職に係る問題点等を明確にしたうえで、長期的合

併症の早期発見のための検査スケジュールや治療法についてのガイドライン、就学や就職支援のためのガイドライン等を作成し、患者本人を含む一般に公開するとともに、経時的に改良していくべきと考えられる。さらに、1, 2で述べたような体制が構築できていれば、小児がん発症時の登録データや臨床試験（観察研究）のデータも連結して利用することが可能になると思われる。

D. 考察

小児がんは年間 2000～2500 例の希少疾患であるが、小児の疾患による死亡率の最上位を占めている。現在、がん対策推進基本計画に則って小児がん中央・拠点病院の整備が進んでいるが、このような希少疾患であるからこそ、小児がん中央機関が拠点病院と連携して、小児がん患者の登録および長期フォローアップのような安定した経済的基盤を要する活動を行うことは合理的である。このために小児がん中央機関と小児がん拠点病院、さらに拠点病院と個々の診療施設の長期フォローアップ部門/担当者からなる協議会を設置することが望ましい。

しかしながら、問題点はいくつか考えられる。例えば、すべての小児がん患者が小児がん中央・拠点病院を受診するわけではないため、悉皆性が担保されず、また患者からは受診医療機関によって待遇が異なるような印象を与える可能性がある。これについては今後、小児がん患者の拠点病院への集約化を進める過程で解決策を見出していく必要があるが、当面は事業ではなく、モデルケースとして研究ベースで実施していくほかはないと思われる。しかし、それでも最終的にすべての小児がん患者を対象と

する形に近づく第一歩としての意義は大きいと考えられる。

小児がんの登録については法制化された全国がん登録との連携が必要である。登録患者の突合には、登録漏れの防止だけではなく、全国がん登録例の一部ではあるとはいえ、詳細な臨床情報との連結が可能になるという意義がある。

一方、臨床試験や観察研究はあくまでも競争的研究資金による研究活動であるため、小児がん登録や長期フォローアップのシステムのような事業の性格の強い活動との連携は必ずしも容易ではないと思われる。それでも、小児がん経験者にとっての利益という視点から、小児がん研究グループのデータセンター等と連携し、臨床研究に参加した患者についての情報を、同意を取得したうえで収集できる体制の構築を目指すべきと考える。

小児がんの長期フォローアップにおいては、患児の転居、主治医の転勤や退職、あるいは大学進学や就職などによってフォローアップ中に外来受診が途絶える危険性が高い。「疾患別晩期合併症に関する情報の集約・発信」は、小児がん中央機関に期待される役割のひとつに挙げられていることから、小児がん経験者本人からのインフォームドコンセントを取得したうえで、実名による追跡を実施できる体制の整備を行うべきである。

以上に述べたような活動は、小児がん診療の集約化にも自然につながっていくことが期待される。

E. 結論

小児がんの登録から長期フォローアップ

情報までをシームレスに収集するシステムを構築するために、小児がん中央機関は小児がん登録や長期フォローアップ情報の収集において、拠点病院（および個々の診療施設）と連携した体制を構築すべきと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐藤聡美, 瀧本哲也: 小児がん経験者の認知機能アセスメント. 日本小児血液・が

ん学会雑誌 50(3), 386-391, 2013.

2. 学会発表等

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

北海道における小児がんの経験者の実態調査

研究分担者 小林 良二 札幌北榆病院 小児思春期科

研究要旨

北海道地区における 558 例のがん経験者の長期フォローアップ調査を行い、9 例(1.6%)に二次がんが発生していることが明らかとなった。うち 4 例が脳腫瘍で、血液腫瘍が 4 例、乳がんが 1 例であった。

A . 研究目的

小児の悪性腫瘍は治療法の改善により長期生存者が多くみられるようになった。しかしながら、晩期の後遺症が報告されるようになり全体像の把握が急務である。

このことから、北海道地区において二次がんの調査を行った。

B . 研究方法

1980年から2009年に北海道大学病院ならびに札幌北榆病院小児科にて小児がんと診断されフォロー可能な症例を、上記2病院ならびに釧路赤十字病院、帯広厚生病院、帯広教会病院、日鋼記念病院、函館五稜郭病院、北見赤十字病院にて調査を行った。

(倫理面への配慮)

可能な限り患者の同意を得て、さらに院内掲示を行った。

C . 研究結果

死亡症例も含めて 558 例が把握可能であった。このうち 128 例が死亡していたが、二次がんは 9 例(1.6%)にみられ、4 例が脳腫瘍、2 例が急性白血病、2 例が骨髄異形成症候群、1 例が乳がんであった。

二次がん発症症例のうち死亡症例は前回報告より 1 例増え 3 例であった。

D . 考察

小児がん経験者での二次がん発症率は1.9%と従来の報告と大きく異なるものであった。また脳腫瘍が多くをしめるのも大きな違いはなかった。照射野に発症したものは2例で、他の2例は照射とは無関係であった。さらに血液腫瘍も4例みられたことも従来通りであったが、1例(ランゲルハンス組織球症症例)が自然軽快していた面は注目すべきものであった。

E . 結論

北海道地区においても小児がん経験者の二次がん発症は従来の報告と大きな違いは認められなかった。しかしながら、これらの症例を集積することにより危険因子を明確にして二次がん予防およびフォローアップ方法のガイドライン化は重要と考えられた。

F . 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G . 研究発表

1.論文発表

1. Sarashina T, Yoshida M, Iguchi A, Okubo H,

Toriumi N, Suzuki D, Sano H, Kobayashi R. Risk factor analysis of bloodstream infection in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol 2013;35(1):76-80; doi: 10.1097

2.学会発表

なし

H . 知的財産の出願・登録状況

なし

小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関するフォローアップシステム
の整備に関する研究

分担課題： 東北大学病院における小児がん経験者の実態調査

研究分担者 笹原 洋二 東北大学病院小児科 講師

研究要旨

小児がんの治癒率向上に伴い、長期生存者の生活の質(QOL)向上のために、晩期合併症の具体的な内容と頻度の把握及び治療終了後の二次がんに関するフォローアップ体制の構築が望まれている。今回我々は、小児がん拠点病院および長期フォローアップ拠点病院の一つとして、昨年に引き続き、東北大学病院小児科における小児がん治療後長期生存者の実態把握を体系的に行い、二次がんと長期的合併症の内容と頻度につき検討した。その結果、二次がん発症者が 14 名存在し、発症頻度は 2.8%であった。晩期合併症としては造血幹細胞移植後の内分泌学的疾患が多かった。

また、東北大学病院小児科外来における長期フォローアップ外来を継続し、小児がん長期生存者の長期的および継続的な診療を複数診療科や内分泌、循環器専門医により行った。その結果、長期フォローアップ外来受診者の増加が得られ、今後も継続する予定である。

A. 研究目的

小児がんは稀少疾患であるが、治療法の改善に伴い、今日では多くの確率で長期生存が期待しうる。一方、各症例の生活の質(QOL)向上のためには、二次がんや晩期合併症など長期にわたる観察とその診療が必要である。

今回我々は、小児がん拠点病院および長期フォローアップ拠点病院の一つとして、昨年に引き続き東北大学病院小児科における小児がん治療後長期生存者約 500 名の実態把握を体系的に行い、二次がんと長期的合併症の内容と頻度につき検討することを目的とした。また、長期フォローアップ外来を継続し、小児がん長期生存者の長期的および継続的な診療を行った。

B. 研究方法

東北大学病院小児科にてこれまで治療を受けた小児がん患者約 500 名につき、昨

年に引き続き、診療支援システムを用いて、二次がん発症患者の抽出とその要因、転帰につき、さらに詳細に検討した。

また、晩期合併症として代表的な内分泌学的所見を中心に、症例毎にその経過を考察し、特に示唆的な症例についてはその臨床経過をまとめた。

C. 研究結果

小児がん治療後長期生存約 500 名中、14 名に二次がんの発症を認めた。その疾患内訳は、急性リンパ性白血病(ALL)1名、急性骨髄性白血病(AML)1名、骨髄異形成症候群(MDS)2名、骨肉腫2名、膠芽腫1名、髄膜腫2名、大腸がん1名、腺様甲状腺腫3名、甲状腺癌1名であった。

二次がん発症例13名のうち、生存例は7名であり、適切な治療にも関わらず6名が死亡し、二次がん発症後の予後は不良であることが推測された。

二次がん発症のリスク因子としては、放射線照射後が10名、同種骨髄移植後が2名、VP-16長期投与後が2名であり、これらがリスク因子と推測された。

内分泌学的合併症としては、低身長、甲状腺機能異常が最も多く、今回は全例内分泌学的検査を行っていないため、その頻度は不明であった。しかし、同種骨髄移植後症例に多い傾向があり、リスク因子であることが考えられた。これまで、2009年に宮城県における同種造血幹細胞移植後症例の内分泌学的晩期合併症を報告している。また重症再生不良性貧血に対して造血幹細胞移植施行後のドナータイプの造血不全症例における内分泌学的検討の結果を2010年に報告している。多施設共同研究として、日本における再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植後の長期フォローアップの結果をまとめて2012年に報告している。

長期フォローアップ外来の設立後、血液腫瘍専門医、内分泌専門医、循環器専門医による診療を継続して行った。概ね順調に診療を行うことができた。その結果、長期フォローアップ外来受診者の増加を得ることができた。しかし症例全体に占める割合はまだ高くなく、東北地方の地理的条件、東日本大震災の影響もあり、さらに多くの患者への呼びかけを予定している。

D . 考察

二次がん発症のリスク因子としては、放射線照射後、同種骨髄移植後、VP-16長期投与後が抽出された。これは、これまでの小児がん領域における認識と一致するものであった。

内分泌学的合併症としては、低身長、甲状腺機能異常が最も多く、同種骨髄移植後がリスク因子であることが考えられた。

長期フォローアップ外来の設立を今後継続して行うためには、各専門外来日を統一し、学校が終了する午後や長期休暇時期などになるべく1日で各専門外来の診察を行い、通学に支障がすくなるような配慮が必要であると考えられた。

E . 結論

長期フォローアップ拠点病院の一つとして

東北大学病院小児科における小児がん治療後長期生存者496名の実態把握を体系的に行い、二次がんと長期的合併症の内容と頻度につき検討した小児がん治療後長期生存496名中、二次がん発症率は2.8%であり、決して低率ではないことが示された。また、二次がん発症後の予後は不良であった。

二次がん発症のリスク因子としては、放射線照射後、同種骨髄移植後、VP-16長期投与後が抽出された。これは、これまでの小児がん領域における認識と一致するものであった。

内分泌学的合併症としては、低身長、甲状腺機能異常が最も多く、同種骨髄移植後がリスク因子であることが考えられた。

長期フォローアップ外来の設立を行い、順調に診療を行うことができ、症例数の増加に繋がった。しかしながら東北地方の地理的条件、東日本大震災の影響から、今後もその継続性に努力する必要がある。通学や勤務になるべく支障がでないような診察時間の配慮や血液腫瘍専門医、内分泌専

門医、循環器専門医による継続的な診療が可能となる診療体制が必要である。

F．健康危険情報

特になし。

G．研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe Y, Sasahara Y, Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya T, Kure S. A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation; a single center study. Eur. J. Haematol., 91: 242-248, 2013.

2. 学会発表

1) 第 116 回日本小児科学会学術集会（広島）

WASP と IL-10 受容体遺伝子変異を同定した乳児期発症炎症性腸疾患 2 症例の臨床的検討

笹原洋二、大内芽里、鈴木信、鈴木資、片山紗乙莉、入江正寛、呉繁夫、浅田洋司、角田文彦、虻川大樹

平成 25 年 4 月 19-21 日

2) 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会（福岡）

シンポジウム 3 小児免疫不全症の現状と展望

免疫不全症に対する造血幹細胞移植
笹原洋二

平成 25 年 11 月 29-31 日（30 日）

3) 第 37 回仙台 BMT 懇話会（仙台）

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植—日本全体の概要と当科症例から—
笹原洋二、佐藤大記、齋藤麻耶子、森谷邦彦、渡辺祐子、小沼正栄、力石健、久間木悟、峯岸正好、土屋滋、呉繁夫

平成 26 年 1 月 27 日

4) 第 14 回日本小児 IBD 研究会（東京）
基調講演（招待講演）

原発性免疫不全症から考察する小児 IBD
笹原洋二

平成 26 年 2 月 2 日

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関するフォローアップシステムの
整備に関する研究

分担課題：日本大学における小児がん経験者の実態調査とフォローアップの実施
研究分担者 麦島秀雄 日本大学小児科 教授

研究要旨

【研究目的】

小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関するフォローアップシステムの
整備を目的とする。

【研究方法】

対象：小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院としての日本大学医学部附
属板橋病院小児科でフォローされている小児がん症例

方法：疾患ごとの長期的な予後や二次がん等の長期的合併症を把握するための
データベースを作成する。また、施設独自の臨床研究を実施することによ
って、小児がんの長期的な問題の実態を単一施設として長期に観察し
実態把握を行う。

【研究結果】

平成22年度からデータベースの作成を開始し、これまでに800名強の個人デ
ータファイルを作成した。3件の施設内臨床研究を継続実施中であり、また本
主任研究者の研究である二次がんの把握を行い14例を報告した。

【結論】

小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院として長期フォローアップ
データ収集・まとめを行なった。今後も継続し、より精度の高いデータベ
ースを構築していく。

A．研究目的

小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院
としての日本大学医学部附属板橋病院小児科で
フォローされている小児がん症例について、疾患
ごとの長期的な予後や二次がん等の長期的合併
症を把握するためのデータベース作成と、施設独
自の臨床研究を実施することによって、小児がん
の長期的な問題の実態を単一施設として長期に

観察し、その結果をデータベースとして保存する
ことを目的とした。

B．研究方法

1982年より日本大学医学部附属板橋病院小児
科で診断治療を行った小児がん患者を対象とし、
診療録をもとに、後方視的に各種データを収集し、
データベースを作成保存する。

データベース作成のための調査項目は、氏名、

生年月日、性、診断名、診断日、治療開始日、治療終了日、治療計画（プロトコル）、使用薬剤量、放射線治療について、外科療法について、輸血について、治療中の有害事象等を調査する。また、治療終了後の、再発、二次がん、晩期合併症（内分泌、心臓、肝臓、腎臓、皮膚、歯牙、精神神経、社会的状況など）を調査する。

さらに、自施設内で、内分泌及び心臓に関する晩期合併症についての単独施設での臨床研究を実施する。

個人情報保護、倫理的問題に配慮し、必要な情報を収集した。

C．結果

これまでに800名強の当院で治療を行った小児がん患者個人データファイルを作成した。それに基づき一次調査票として主任研究者へ報告を行い、その後データクリーニング作業を行った。二次がん研究の対象となる症例はクリーニング作業により症例数は548例となった。

本研究の分担研究者石田也寸志による「小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究」に協力し、当施設での二次がん症例4例につき詳細を報告した。二次がん例の原疾患は腎腫瘍、PNET、骨肉腫、脳腫瘍であり、それぞれの二次がんは、急性骨髄性白血病（AML）、AML、AML、急性リンパ性白血病（ALL）であった。詳細な情報を報告した。

現在当院で作成したデータベースをもとに単独施設としての種々の疾患ごとの予後や、個別の有害事象、治療法の評価等を現在行っている。心血管系の長期フォローアップには心エコー・SPECT・ホルター心電図などによる総合的な評価を行い、2名の患者に対し心不全症状を認める以前に介入治療を行い、心機能の改善を認めている。また、甲状腺機能低下症・思春期早発症・下垂体性小人症などにつき評価を行い、診断確定例には補充療法などを開始している。今後精神神経学的

アプローチも取り組む予定である。

また個人データはそれぞれのサバイバーに提供を開始した。

D．考察

小児がん長期FU拠点モデル病院におけるデータベースを確立することにより、これに基づき、全国的な長期生存者の治療歴や臨床情報などを即座に照会が、将来的には可能となりえる。また、長期FUシステムへの登録者や登録機関に対して、全国的に集積されたデータに基づき、その結果を受けて将来的には、より精度の高い長期フォローアップについての情報提供サービスを、一般社会に提供することが可能となると思われる。データベースに基づく種々の知見により、より最適な治療法の開発が可能となりうると考える。

E．結論

小児がん長期フォローアップ拠点モデル病院として長期フォローアップデータ収集・まとめを行なった。今後も継続し、より精度の高いデータベースを構築する。

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

分担課題：二次がん発生に関する検討

研究分担者：地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター
客員研究員 気賀沢 寿人

研究要旨

【研究目的】70%以上の小児がんが治癒する時代に、二次がんは重要な合併症で、長期フォローアップをすることで、実態が明らかとなる。昨年度までに報告した二次がん症例の病理所見を確実にするために、文書で記載されたものを送付し、無い症例については他施設から極力得るために尽力した。

【研究方法】紙カルテを全例チェックし、病理診断が記載されている箇所をコピーして郵送した。記載のなかった症例は他施設に研究概要を送り、データを得るための手続きについて各施設に確認した。

【研究結果】二次がんと思われる症例17例の内15例の病理所見を総括解析者に送り、他施設に依頼した2例については、1例は病理診断名と予後について現在の担当医の了解の上、研究企画室長から返事を戴き、総括解析者に転送した。1例については返事待ちである。

【結論】二次がんの問題は重要で、他施設からの情報提供は個人情報問題で極めて困難である。その発生頻度を明らかにするためには他施設から個人情報の壁を越えて情報提供を受けるシステムの構築が不可欠である。

F . 健康危険情報

なし

該当する健康危険情報はない

H . 知的財産の出願・登録状況

G . 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

「厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業（黒田班）」

分担研究報告書

静岡県立こども病院における小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関するフォローアップシステムの整備に関する研究

分担研究者 工藤寿子 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長

研究要旨

小児がん治療経験者、特に造血幹細胞移植や放射線治療を受けた症例の実態調査を行うために、当院における全小児がん治療経験者のリストを作成、2ヶ月以上生存した652例中8例に二次がん発症を確認し、二次がん2次調査票を作成した。2007年に開設された長期フォローアップ外来にて長期生存者の経過、生活上の問題点を確認し、二次がんを中心とした晩期合併症の状態、成人医療機関への紹介を中心に晩期合併症への対応を行った。

A. 研究目的

小児がん治療経験者、特に造血幹細胞移植や放射線治療を受けた症例の実態調査を行うために、当院における全小児がん治療経験者のリストを作成し、二次がんを中心とした晩期合併症の発症頻度、重症度の確認と治療毒性との関係を検討することを目標とした。

また、長期生存例にたいし成人医療機関への紹介、代謝内分泌科との合同診療などを中心に晩期合併症への対応策を検討するため、成人移行期支援フォローアップの取り組みを開始した。

B. 研究方法

1980年以降に当院で診療した全小児がん患者のリスト作成を行った。対象になる症例の抽出を行い、研究補助員が外来、入院カルテを確認しリストに入力を行った後、医師によるデータクリーニング、カルテ内容の再確認を行う。また、得られた情報をもとに2007年に開設された長期フォローアップ外来を活用して長期生存者、フォローが途絶えた治療経験者へ病院受診を案内、治療終了後の経過、生活上の問題点を聴取、代謝内分泌科、循環器科、腎臓内科、歯科との合同診療を行い二次がんを中心とした晩期合併症の頻度、重症度を確認する。また成人医療機関への紹

介、当院他診療科との合同診療など晩期合併症への対応を症例にあわせ検討する。

C. 研究結果

1. 研究対象者のリスト作成

当院において確認出来る小児がん診療数 1070例のうち、1980年以降の診断症例数は1060例であった。そのうち2011年末の段階でカルテなどで診断後2ヶ月以上の生存が確認出来た症例が652例、今後のカルテ確認及びデータクリーニングで確認可能例の予測数が200例であり、静岡県立こども病院の二次がん、晩期合併症発生頻度など実態調査の母集団は約800~900例である。

2. 2011年末の段階で二次がん発症が確認できた症例は8例、うち1例は3次がん発症後の生存が確認されている。それぞれのカルテをもとに二次がん一次調査票を作成した。データセンターにてデータクリーニングを済ませた後に返却された2次調査票を作成し、可能な限り病理所見を確認した。

3. 2014年1月末までに長期フォローアップ外来を受診した小児がん治療経験者は延べ267例、2013年2月から2014年1月末までの1年間に長期フォローアップ外来を受診した小児がん治療経験者は36例であった。代謝内分泌科、循環器科、

腎臓内科、歯科などとの合同診療、専門看護師の聞き取りにより、本人、家族とも気づいていない晩期合併症の発見や、心理上の問題が把握された。これらの結果をもとに

- 1) 患者本人に健康上のリスクを自覚させ、心身健康の自己管理を促すこと。
- 2) 患者本人への病名や治療内容の告知状況、理解度を把握し必要に応じ介入すること。
- 3) 当院他診療科との連携をはかり包括的は診療を行う事。
- 4) 適切に成人医療機関へ移行出来るよう、準備すること。

を目的として長期フォローアップ外来の有効な運用方法を検討していくこととした。本年は地域連携室を通して周辺の成人医療機関へ受け入れ可能かどうかのアンケートを行い、下記の回答を得た。

	郵送先	受け入れ可能	受け入れ不可	その他	合計 (回収率)
静岡県 内病院	65	8	3	0	11 (17%)
静岡市 医師会	500	11	20	1	32 (6.4%)
市外の 診療所	210	12	16	0	28 (13%)
合計	775	31	39	1	71 (9%)

長期フォローアップ外来対象患者は以下のとおりとした。

- ・ 化学療法治療終了後 3 年が経過した患者
- ・ 造血幹細胞移植後 1 年が経過した患者
- ・ 手術療法、放射線療法により身体的、心理的に問題を生じることが予測される患者

外来開催日は毎月第 4 水曜日午後、合同診療科、専門看護師で受診患者カンファレンスを受診翌月第 2 木曜日にとり行うこととした。

当院小児がん診療経験者のリストをもとに受診案

内を行うとともに静岡県立こども病院 HP で広報を行いフォローが途絶えた小児がん経験者に長期フォローアップ外来受診を促すこととした。また、成人移行期支援の取り組みを院内で系統的に開始するため院内学術講演会「成人移行期支援フォローアップ講座」を 11 月 18 日に開催した。

D. 考察

小児がんの予後は過去 30 年間で飛躍的に改善しており、小児がん経験者の 7 割以上に治癒が期待できる時代になっている。長期生存者が増えるに従い、晩期合併症や心のケア、がん告知などさまざまな問題が生じている。自分自身の病気を理解し、乳幼児期に受けた治療内容を把握し、正確に伝えるためにはフォローアップ手帳などによる情報共有も必要と考えられる。年齢に応じて就学、就職、結婚、保険などの不安が生じるが、小児がん経験者からはどこに相談に行けばよいのかわからないという声も聞かれる。治療終了後も長期にわたってのフォローアップが重要であり、小児血液・腫瘍医だけでなく、循環器科、内分泌科、歯科口腔外科、臨床心理士などと一緒にフォローアップを行うことが大切と思われる。

当院は小児専門病院であるため診療年齢の制限もあり、18 歳前後で成人医療機関への移行が必要となるが成人期にも継続した経過観察の必要性や成人医療機関への移行の目的など、時間をかけて丁寧に説明する必要があると思われる。本年行った周辺の成人医療機関へ受け入れに関するアンケート調査では受け入れ不可、というお返事をいただいた施設の多くから「どういうフォローをしたらよいのか指示があれば受け入れ可能」という好意的なコメントが寄せられており、受け入れ可能施設が増えることは期待できる。

E. 結論

当院における小児がん経験者のリストを作成し、652 例中 8 例に二次がん発症を確認した。長期フ

フォローアップ外来を活用し長期生存者の経過、晚期合併症の発生頻度や診療の問題点が徐々に明らかとなっている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

書籍

- 1) 工藤寿子 重症先天性好中球減少症 田村和夫編 日本臨床別冊血液症候群 日本臨床社(大阪市) 41-45 ページ 2013年
- 2) 工藤寿子 Shwachman 症候群 田村和夫編 日本臨床別冊血液症候群 II 日本臨床社(大阪市) 46-49 ページ 2013年

2. 学会発表

- 1) 原 勇介、柴徳生、市川仁、滝智彦、嶋田明、工藤寿子、富澤大輔、多賀崇、足立壮一、荒川浩一、多和昭雄、林泰秀 NUP98-NSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML 第75回日本血液学会学術集会平成25年10月11日 さっぽろ芸文館
- 2) 王 汝南、吉田健一、奥野友介、佐藤亜以子、土岐力、工藤寿子、金崎里香、白石友一、千葉健一、照井君典、佐藤知彦、入部雄司、大賀正一、倉光球、浜口功、小原明、上牧勇、原純一、杉田完爾、松原康策、小池健一、石黒精、河野嘉文、菅野仁、小嶋勢二、澤田尚史、上地珠代、剣持直哉、宮野悟、小川誠司、伊藤悦朗 Identification of a novel causative gene, RPL27, in Diamond-Blackfan Anemia 第75回日本血液学会学

術集会平成25年10月12日 さっぽろ芸文館

3) 柴徳生、吉田健一、奥野友介、白石友一、永田安伸、崑彩奈、千葉健一、田中洋子、大木健一郎、加藤元博、照井君典、朴明子、金澤崇、滝田順子、工藤寿子、荒川浩一、伊藤悦朗、真田昌、宮野悟、小川誠司、林泰秀 Whole-exome resequencing reveals novel pathogenetic gene mutations in pediatric AML 第75回日本血液学会学術集会平成25年10月12日 さっぽろ芸文館

4) 富井敏宏、松岡明希菜、北澤宏展、伊藤理恵子、小倉妙美、岡田雅行、堀越泰雄、土岐力、伊藤悦朗、工藤寿子 Clinical course of six cases with Diamond-Blackfan Anemia in single institute 第75回日本血液学会学術集会 平成25年10月12日 さっぽろ芸文館

5) 加藤元博、高橋義行、富澤大輔、岡本康裕、稲垣二郎、康勝好、小川淳、岡田恵子、坂巻壽、矢部晋正、河敬世、鈴木律朗、工藤寿子、加藤剛二 Comparison of intravenous with oral busulfan in transplantation for pediatric acute leukemia 第75回日本血液学会学術集会平成25年10月13日 さっぽろ芸文館

6) 柴徳生、原勇介、朴明子、大木健一郎、福島m啓太郎、迫正廣、工藤寿子、荒川浩一、伊藤悦朗、林泰秀 Recurrent SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and myelodysplastic syndrome 第75回日本血液学会学術集会平成25年10月13日 さっぽろ芸文館

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関するフォローアップシステムの整備に関する研究

研究分担者 出口隆生 三重大学医学部附属病院小児科 講師

研究要旨 三重大学医学部附属病院小児科で診断・治療を行った小児がん患者・経験者のデータベースを用いて、二次がん、心機能障害、性腺機能障害など、晩期合併症についてベッドサイドで簡便により正確に入力できるような改良を試みるため、データベースと運用体制の更新を行った。平成26年1月から改めてこのデータベース更新を開始し、今後晩期合併症、就業や結婚などの社会生活における適応状態や、心理的影響などを調査する予定である。これらの結果が我が国における小児がん経験者の登録システム改良や運用面での改善に寄与する。

A．研究目的

前研究班においてデータベース化した当院の小児がんフォローアップデータ約1,000名分、および現在も通院している小児がん経験者の臨床データを用いて、二次がん、性腺機能障害など晩期合併症の発生頻度とその背景因子を明らかにする。さらに就業や結婚等、社会生活における適応状態や、心理的影響などを調査していく基盤となるデータベースを構築することを試みることで、我が国における小児がん経験者の登録システム改良や運用面での改善に寄与する。

B．研究方法

三重大学医学部附属病院の小児がんデータベースを元に、主として血液腫瘍外来および長期フォローアップ外来へ現在も通院中の患者について、以下の項目につき情報を更新し、また情報を追記できるようデータベースを改良し、集めたデータから新たな解析が行えるような形へ改良する。

- (1) 患者基本データ：発症日、生年月日、診断、診断日、治療内容（化学療法、手術、放射線治療等）、治療終了日、再発の有無、転帰、合併症等
- (2) 晩期障害データ：発症時身長、最終身長、

GH療法の有無、輸血の有無、輸血後肝炎の有無、治療の有無、心機能（BNP、駆出率）、性腺機能（FSH/LHなど）、知能検査（IQ）、血圧、体脂肪率、腹囲、二次がん発症の有無と内容。

（倫理面への配慮） フォローアップデータの収集・利用には患者各々の同意を得て行う。本データベースの運用はインターネット接続を行わない、セキュリティの十分なノートパソコンを用いて行い、使用後は鍵をかけた場所で保管することで個人情報の保護を図る。また解析を行う際には個人を特定できる情報を省いたデータのみを用いてパスワード付きエクセルシートとして出力することで個人情報の保護を徹底する。

C．研究結果

- (1) 前研究において更新したデータベースをリニューアルし、新たなコンピュータ（ノートパソコン）下での運用を行える環境とした。
- (2) データベースを改良し、上記の項目について入力フィールドを作成した。
- (3) 平成26年1月以降の18歳以上の外来受診患者について、上記データベースを用いて更新を開始した。
- (4) 本データベース上では現在11例の二次がんがんを発症した小児がん経験者を把握しており、その情報更新を行っていく。また、例えば男性の小児がん経験

者において、FSH 基礎値の高い例がかなりの割合で検出され、その多くの症例が無精子症を示していた。今後1年間で、各々の症例が最低数年に1回の性腺機能検査が施行されるよう試みることで、男性不妊のリスクについての知見が得られることが期待される。

D . 考察

近年、ほとんどの病院での診療は紙カルテから電子カルテに移行しており、従来の紙カルテデータの保全が危惧されており、小児がん経験者のデータベース作成は今後の解析には必須であると考えられる。また電子化されたカルテでは、患者データは各々の症例毎でしか検討できず、新旧混ざった多くの小児がん経験者のデータを同時に検討することは困難である。今回、外来診療におけるベッドサイドで使用できる小児がんデータベースとして改良・利用することで、より正確なデータベースの構築が可能となり、今後の有効活用が期待される。

E . 結論

小児がん経験者における晩期障害の把握には、定期的な受診と、診察や検査結果のデータベース化が必須である。今回、種々のデータを一括して入力することで、各々の晩期障害における相互関係の病態解明も期待できる。

F . 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入

G . 研究発表

1 . 論文発表

(1) Qi L, Toyoda H, Shankar V, Sakurai N, Amano K, Kihira K, Iwasa T, Deguchi T, Hori H, Azuma E, Gabazza EC, Komada Y.
Heterogeneity of neuroblastoma cell lines in insulin-like growth factor 1 receptor/Akt pathway-mediated cell proliferative responses.
Cancer Sci. 2013 Sep;104(9):1162-71.

2. 学会発表

(1) 出口隆生、櫻井直人、清河信敬、堀部敬三、駒田美弘

小児急性白血病における7.1 発現の意義

平成25年11月29日 第55回日本小児血液・がん学会
学術集会

日本小児血液・がん学会誌 プログラム・総会号 p204,
2013

(2) 佐藤篤、井口晶裕、出口隆生、橋井佳子、松本公一、河崎裕英、齋藤明子、遠藤幹也、堀 浩樹、原純一、八木啓子、堀部敬三、小田 慈

JACLS ALL02 プロトコール治療における再発症例の検討

平成25年11月29日 第55回日本小児血液・がん学会
学術集会

日本小児血液・がん学会誌 プログラム・総会号 p203,
2013

(3) 櫻井直人、中村晴奈、岩佐正、澤田博文、豊田秀実、岩本彰太郎、小池勇樹、井上幹大、内田恵一、出口隆生、平山雅浩、堀 浩樹、東英一、駒田美弘

シスプラチン単独治療を行った先天性肝芽腫の一例

平成25年11月29日 第55回日本小児血液・がん学会
学術集会

日本小児血液・がん学会誌 プログラム・総会号 p269,
2013

(4) 岩本彰太郎、岩佐正、豊田秀実、内園広匡、森山貴也、貝沼圭吾、木平健太郎、出口隆生、平山雅浩、東英一、堀 浩樹、駒田美弘

フローサイトメトリー法でMRDをモニタリングできた再発AMLの2例

平成25年12月1日 第55回日本小児血液・がん学会
学術集会

日本小児血液・がん学会誌 プログラム・総会号 p319,
2013

(5) 木平健太郎、岩佐正、豊田秀実、岩本彰太郎、出口隆生、平山雅浩、堀 浩樹、東英一、駒田美弘

再発B前駆細胞型急性リンパ性白血病の非寛解期において造血細胞移植を施行した4例

平成25年12月1日 第55回日本小児血液・がん学会

学術集会

日本小児血液・がん学会誌 プログラム・総会号 p334,
2013

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

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの
実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究

分担課題：新潟県立がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 浅見恵子 新潟県立がんセンター小児科部長

研究要旨

小児がんの治療成績の進歩はめざましいが、本邦において生命予後に直接関係する深刻な二次がんの発生率は明らかではなかった。23、24 年度の分担研究で新潟県立がんセンター小児科における小児がん経験者の実態調査を行い、小児がん患者より二次がん発症者を抽出し全国集計に報告した。その調査後の 3 年間で 6 例の二次がんの多発を認めたため、本年は二次がんの累積発症率とその種類をカルテにより調査検討し、今後のフォローアップ体制に寄与したい。

A．研究目的

A．研究目的

23、24 年度の分担研究で新潟県立がんセンター小児科の二次がん発症者を抽出し、全国集計に報告した。この調査中に期間外に二次がん発症の多発を認めたため、本年はこの二次がんの累積発症率と二次がんの種類についてカルテにより調査・検討する。

B．研究方法

対象期間(1978 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日)の 35 年間に当院で小児がん(脳腫瘍を除く)と診断され、2 か月以上生存した全症例から二次がん発症者を抽出し、性別、生年月日、診断名、診断年月日、一次がんの治療内容、全経過年数、二次がんの診断名、診断年月日、二次がんの治療内容、転帰を調査した。

C．結果

平成 24 年度の厚生労働省がん臨床事業(黒田班)では 1980 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日の 30 年間の集計がなされた。概算でわが国における二次がん発症率は 1.5%と推計された。

当施設でのこの事業への報告数は同 30 年間で小児がん発症例 612 例、二次がんが 6 例(0.98%)であった。しかし、その後 2010

年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日の 3 年間で 6 例の新しい二次がんの発症を認めた。今回の調査では対象期間 35 年で小児がん発症例 664 例、二次がん症例 12 名(1.8%)と約 2 倍に増加していた。

D．E.考察・結論

CCSS の報告で、累積発症率は 20 年:3.2%、30 年:7.9%と年次推移とともに増加していたが、

当院でも対象症例 664 例中、二次がん発症者数は 12 例であり、累積発症率は 10 年:1.05%、20 年:1.5%、30 年:1.8%と経時的に増加していた。

欧米同様、本邦でも今後の累積発症率のさらなる増加が懸念される。

また、BHATIA らによると、造血器腫瘍の発症率は一次がん診断後約 15 年で 2.0%とプラトーに達し、固形腫瘍の発症率は時間経過とともに上昇した。また、発症までの中央値は、造血器腫瘍では 10 年以内と短く、固形腫瘍では 10 年以上と長かった。今回の当院の調査でも一次がん治療終了後、二次がん発症までは平均 9 年 1 か月であった。

二次がんのうち、造血器腫瘍は平均 5 年 7 か月(中央値 4 年)、固形腫瘍は平均 11 年 7 か月(中央値 10 年 10 か月)で発症していた。治療終了後からの経過年数により、

注意すべき二次がんの種類が異なることが示唆された。

3. その他: なし

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表: なし

2. 学会発表: なし

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実数把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究」

分担研究報告書

大阪府立母子保健総合医療センターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 井上雅美 大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科主任部長

研究要旨

小児がんにおける晩期合併症は多岐に渡るが、なかでも深刻な合併症のひとつとして二次がんが挙げられる。欧米における大規模研究の成果により、その実態が明らかにされつつあるが、わが国の小児がん経験者における二次がん発症の疫学研究はこれからの課題である。今回、大阪府立母子保健総合医療センターを受診した小児がん症例における二次がんについて後方視的調査を行った。933例の小児がん症例のうち、二次がんを発症した症例は16例であり、16例中8例（50%）が死亡していた。

A．研究目的

小児がんにおける二次がん発症の実態把握が目的である。二次がんについて詳細かつ適切な検討を行うためには、その基盤として小児人口の疫学データが必須であるとともに、小児がん発症時から前向きに個々の症例を追跡するシステムが求められる。地域がん登録システムの充実がこれからの課題であるわが国においては、まずは小児がん診療医療機関における実態を把握し、検討することが現実的な方法と考えられる。

B．研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターにおいて、1983年から2009年の期間に受療した小児がん症例全例を、医事データ、診療記録から抽出し、後方視的に小児がん診断名、生存・死亡確認、二次がん発症の有無、

二次がん診断名、二次がん発症後の生存・死亡確認を行った。

（倫理面での配慮）

医事データ、診療録から得た個人データを匿名化し、個人を特定できる情報をすべて抹消して検討を行った。

C．研究結果（下記表参照）

小児がん症例は933例であった。このうち二次がんを発症しなかった症例は917例で、生存症例は714例である。二次がんを発症した症例は16例であり、生存症例は8例であった。二次がんの内訳は、急性骨髄生白血病（AML）6例（2例が生存）、甲状腺腫瘍3例（全例生存）、脳腫瘍3例（生存0例）、骨肉腫2例（1例生存）、慢性骨髄性白血病（CML）1例（生存）、腎細胞がん1例（死亡）であった。

原発診断病名_C	二次がんなし			二次がんあり		
	生存	死亡	合計	生存	死亡	合計
ALL	159	60	219	6	2	8
AML	91	42	133			
CML	15	4	19			
Ewing 肉腫	6	5	11			
Hodgkin	6	1	7			
LCH	30	1	31			
MDS	8	3	11		1	1
NHL	41	15	56			
Wilms 腫瘍	29	3	32			
その他	28	5	33	1	1	2
横紋筋肉腫	12	8	20			
肝芽腫	14	7	21		2	2
神経芽腫	117	28	145			
脳腫瘍	39	18	57			
網膜芽細胞腫	59	1	60	1	1	2
胚細胞腫瘍	60	2	62		1	1
総計	714	203	917	8	8	16

D．考察

単一施設を受療した小児がん症例全数を対象とし、二次がん発症数と予後について粗データを得ることができた。今後、この粗データをさらに詳細に検討し、小児がんにおける二次がんの実態を明らかにしたい。

E．結論

小児がん経験者の一部に二次がん発症者が存在し、その予後は良好ではないと考えられる。

F．健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1)井上雅美 .造血細胞移植と晩期合併症 .
第 116 回日本小児科学会学術集会 .
2013.4.19-21 : 広島 , 一般演題 .

2)佐藤真穂 , 井坂華奈子 , 樋口紘平 , 清水真理子 , 近藤統 , 澤田明久 , 安井昌博 ,

山田寛之, 庄司保子, 惠谷ゆり, 位田忍,
立花啓子, 荒井恵子, 枝光尚美, 井上雅美.
当センターにおける長期フォローアップ外
来の取り組み. 第 55 回日本小児血液・がん
学会学術集会. 2013.11.29-12.1: 福岡, 一
般演題.

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業） 分担研究報告書
九州がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査
二次がん発症例の追跡結果
岡村 純 国立病院機構九州がんセンター小児科

研究要旨：当施設における小児がん経験者の長期予後および二次がん発症率を明らかにするために1980年～2009年に経験した症例について実態調査を実施した。この期間に治療を実施した症例は732例で、二次がんは、12例（1.6%）に発症し、うち4例が甲状腺がんであった。2014年1月31日現在、12例中5例が死亡、7例は生存中である。二次がん症例は今後も増加する可能性が高いため、厳重なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

A．研究目的

当施設の小児がん経験者における二次がんの発症状況と予後を明らかにする。

B．研究方法

対象：当施設で小児がんと診断された症例を連続的に抽出し、以下の条件を満たす者を対象として調査を実施した：

1) 1980年1月1日～2009年12月31日に、当施設において小児がんと診断され2ヶ月以上生存しているもの 2) 診断時の年齢が18歳未満であること

調査方法：当施設に永久保存されている診療録から、対象期間(1980年1月1日～2009年12月31日)に小児がんと診断され2ヶ月以上生存した全例を抽出し、生年月、性別、名前の1字、診断名、診断年月、最終観察年月、転帰、二次がんの有無、二次がん発症年月、化学療法・放射線療法・手術、自家移植、同種移植の有無を調査した。

(倫理面への配慮)

個人を特定できないよう配慮し、取得した全ての日付は年月までとした。厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業；黒田班)の研究計画「小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究」を倫理委員会に申請し、承認を得た後に調査を実施した。

C．研究結果

1980年1月1日～2009年12月31日の期間で、条件に該当する症例は732例であった。男女比は403:329、診断名は白血病、悪性リンパ腫、MDSなど血液腫瘍が514例(70%)、固形腫瘍は218例(30%)であった。

二次がん発症例の治療および転帰(表1): 二次がんは、12例(1.6%)に発症し、うち4例が甲状腺がんであった。全例の追跡が可能であった。診断後、5例が根治摘出手術、5例が化学療法、1例が同種移植を受けた。2014年1月末現在、5例が死亡(死因は一次がんの再発1例、二次がんが進行3例)、7例は無病生存中である。甲状腺がんは診断時にリンパ節転移を認めた例も含めて4例全例とも生存中である。

表 1

(2014年1月31日現在)

UPN	性別	年齢	一次がん	診断年	二次がん	二次がん診断年	二次がんまで(年)	移植	最終外来観察年	転帰	二次がん後生存期間(年)
1	女	9	膵芽腫	1996	甲状腺がん	2012	16	自家	2012	死亡	0.75
2	女	1	神経芽腫	1984	甲状腺がん	1999	15	なし	2013	無病生存	>14
3	女	1	横紋筋肉腫	1989	甲状腺がん	2009	20	なし	2014	無病生存	>5
4	女	16	Hodgkin	1983	骨肉腫	2000	17	なし	2009	死亡	9
5	女	3	平滑筋肉腫	1999	腎臓がん	2011	12	なし	2013	無病生存	>2
6	女	4	ALL	1986	甲状腺がん	2008	22	同種	2013	無病生存	>5
7	女	4	ALL	1995	脳腫瘍	2005	10	同種	2006	死亡	1.5
8	女	12	ALL	1999	軟骨肉腫	2010	11	同種	2011	死亡	>1
9	男	7	ALL	1999	悪性神経鞘腫	2003	4	同種	2004	死亡	1
10	男	4	Hodgkin	1989	NHL	2005	16	なし	2013	無病生存	>2
11	女	11	NHL	1982	MDS	1991	9	なし	2012	無病生存	>22
12	男	3	ALL	2000	AML	2004	4	なし	2010	無病生存	>7

D. 考察

1980年～2009年の30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例685例のうち確認された二次がんの発症は12例(1.7%)で、2001年以降に発症例が増加している。当施設では、2008年から毎年二次がんの新規症例が発生していたが、2013年には1例も新規の発症はなかった。しかし、これまでの諸報告をみれば、今後も二次がん症例は増加する可能性が高いため緊密なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

E. 結論

30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例685例について実態調査を行い、二次がん発症例は12例(1.7%)であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M, Okamura J.

Gonadal function in patients with severe aplastic anaemia and refractory cytopenia of childhood who undergo bone marrow

transplantation after receiving 3-Gy total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. Br J Haematol. 2013 Oct;163(1):127-9.

2. 学会発表

1) 稲垣二郎, 深野玲司, 児玉祐一, 中島健太郎, 伊藤暢宏, 西村美穂, 岡村 純 ステロイド抵抗性 aGVHD に対する低用量メソトレキセート 第 35 回日本造血細胞移植学会総会、2013 年 3 月 8 日、金沢市 (口演)

2) 深野玲司, 西村美穂, 伊藤暢宏, 中島健太郎, 児玉祐一, 岡村 純, 稲垣二郎 小児 ALL の同種造血幹細胞移植における CNS 再発予防を目的とした移植前頭蓋照射の有効性 第 35 回日本造血細胞移植学会総会、2013 年 3 月 8 日、金沢市 (口演)

3) 児玉祐一, 西村美穂, 深野玲司, 岡村 純, 稲垣二郎 臍帯血移植後の *Chryseobacterium indologenes* による中心静脈カテーテル感染症 第 19 回九州山口小児血液・腫瘍研究会、2013 年 6 月 15 日、福岡市 (口演)

4) 深野玲司, 西村美穂, 児玉祐一, 岡村 純, 稲垣二郎 造血幹細胞移植後再発に対して FLAG-Ida を施行した急性骨髄性白血病の 4 例 第 19 回九州山口小児血液・腫瘍研究会、2013 年 6 月 15 日、福岡市 (口演)

5) 盛武浩, 上村幸代, 布井博幸, 中山秀樹, 住江愛子, 稲田浩子, 稲垣二郎, 柳井文男, 岡本康裕, 新小田雄一, 下村麻衣子, 糸長伸能, 堀田紀子, 日高靖文、

小原收, 柳町昌克, 岡村 純, 河野嘉文 九州山口小児がん研究グループにおける血球貪食症候群合併急性リンパ性白血病症例の解析 第 75 回日本血液学会総会、札幌市、2013 年 10 月 12 日

6) 稲垣二郎, 深野玲司, 児玉祐一, 西村美穂, 岡村 純 小児骨髄異形成症候群に対する造血幹細胞移植の成績-単一施設での解析- 第 75 回日本血液学会総会、札幌市、2013 年 10 月 13 日

7) 深野玲司, 野口磨依子, 児玉祐一, 岡村 純, 稲垣二郎 造血幹細胞移植後再発に対して FLUG 土 Ida 療法を施行した急性骨髄性白血病の 4 例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 11 月 29 日

8) 西村美穂, 児玉祐一, 深野玲司, 岡村 純, 右田昌弘, 稲垣二郎 虫垂炎による腸腰筋膿瘍で知覚異常性大腿神経痛をきたし診断に時間を要した急性リンパ性白血病の女児例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 11 月 30 日

9) 中島健太郎, 児玉祐一, 西川拓朗, 深野玲司, 野村優子, 大島孝一, 岡村 純, 稲垣二郎

VAC 療法中に中枢神経原発 EBV 関連リンパ増殖症 (EBV-LPD) を発症した横紋筋肉腫の一例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 11 月 30 日

10) 児玉祐一、深野玲司、野口磨依子、
岡村 純、稲垣二郎__造血細胞移植後の
血小板生着遅延例の予後__第55回日本小
児血液・がん学会学術集会、2013年12
月1日

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

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの
実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究

分担課題： 小児がん経験者の自立状況の把握と支援

研究分担者 稲田 浩子

研究要旨

小児がんの治癒率は近年目覚ましく向上しているが、疾病の治癒後に出てくる身体的問題（特に二次がんなど）、社会的不適応は、多くの小児がん経験者を苦しめる。原疾患が治癒した後も、医療関係者との信頼関係を維持していくことが重要で、患者会や仲間との交流により解決手段が見えてくることも多く、その役割は大きいと考える。

A．研究目的

小児がんの治癒率が向上したが、幼少時期の発病・闘病は、その後の長い人生にまで大きな影響を及ぼす。その実態を把握し、支援体制を確立することを目的とした。小児がん経験者にとって、同様の経験をした仲間の存在意義についても検討し、患者会の果たす役割を検討する。

B．研究方法

1．久留米大学病院で経過観察中の小児がん経験者の長期フォローアップを行い、現状を把握し、問題点を検討した。
2．久留米大学小児科に存在する小児がん経験者の会「Smile Days」で活動を行っている人たちに質問調査を行い、患者会の存在意義について検討した。調査にあたっては、回答は任意・匿名で、不利益はないことを説明し、同意を得た。

C．結果

1．学生の間は、保護者と医療者・教師の間で密接な連携を行うことで、多くの小児がん患者は有意義な学校生活を送ることができていた。
2．社会に出た時、就職ができなかったり、就職しても求められる仕事ができなかったり、なかなか適応できない人が少なくない。特に、脳腫瘍で照射歴がある人に、社会適応が悪い傾向が高い。しかし、障害者手帳や障害年金など

の適応に当てはまらず、本人・家族ともに将来に不安を抱えている人が少なくない。

3．患者会の仲間には、健康な友人に言えない悩みでも相談でき、一歩前に進む手掛かりとなることが多く、大変有用であった。

D．考察

1 小児がん治癒後も、原疾患や治療の影響で、健康な社会生活ができない人は少なくない。十分な収入を得ることができない中で、晩期合併症に対する医療費を払うことを余儀なくされる現実、本人・家族ともに落胆するケースも多い。

2．原疾患が治癒した後も、長期にわたって支援していく制度の確立が必要である。

3．医療関係者との信頼関係を維持していくことが重要であり、患者会や仲間との交流で解決手段が見えてくることも多く、役割は大きい。

E．結論

1．小児がん治療後の身体的・精神的・社会的合併症は少なくなく、今後の治癒率の上昇とともにさらに増えることが予測される。

2．様々な面で、長期の支援体制を確立させることが急務であり、この研究を続けていくことに大きな意義がある。

3．支援するシステム間での意志の疎通も重要

である。

F．健康危険情報
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1．論文発表

稲田浩子．長期フォローアップ外来の現状 - 理想と現実 - : 日本小児血液・がん学会雑誌 第 50 巻 (3) ,374-377, 2013

2．学会発表

1) 稲田浩子．医療者にとっての患者会の意義 - 小児がん経験者の会 Smile Days をサポートしてきて - : 日本育療学会第 17 回学術集会プレ企画 (2013.8 . 4 福岡)

2) 稲田浩子．小児慢性疾患経験者の自立を支援するために - 医療の立場から : 日本育療学会第 17 回学術集会プレ企画 (2013.8 . 4 福岡)

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

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための
長期フォローアップセンター構築に関する研究
分担研究報告書

研究分担者 足立 壯一 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻教授

研究要旨： 本邦における小児がんの晩期合併症・二次がんの実態把握は長期フォローアップを行ううえで最も重要な問題である。京都大学では 1980 年以降に発症したすべての小児がん患者データベースを構築し、14 例の二次がん発生症例及び晩期合併症等の解析を行った。また作業療法士を得て、造血細胞移植後患児の詳細な認知機能検査を行い、個人内差で有意差を示す症例が多く、認知機能検査及び作業療法の介入の重要性が示唆された。

A. 研究目的

小児がん患者の晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築のため、黒田班の分担研究者として、研究プロジェクトを遂行するとともに、京都大学人間健康教員とともに小児白血病及び再生不良性貧血患者の造血細胞移植後の認知機能検査を行い、作業療法士の介入の意義についても検討する。

B. 研究方法

1. 小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究の研究メンバーとして京都大学小児科における小児がん診断症例（1980年～2013年発症で2か月以上生存例）の調査を行い、二次がん発症12例について検討した。

2. 造血細胞移植児の認知機能と協調運動及びQOLに関する研究を京都大学小児科、大阪母子保健医療センター血液腫瘍科、東海大学小児科、京都市立病院小児科患者に対して本人及び代諾者の同意を得たうえで施行した。

（倫理面への配慮）

京大倫理委員会にて研究計画書を承認（承認番号 E-1261, E-1164, E-1144）されたうえで、研究を施行した。

C. 研究結果

1. 京都大学小児科における 1980 年から 2013 年発症の小児がん診断症例（2 か月以上生存例）は 583 例で、ALL 202 例、AML 79 例、MDS 16 例、CML 10 例、NHL 37 例、ホジキン病 10 例、脳腫瘍 55 例、神経芽腫 31 例、網膜芽細胞腫 25 例、肝芽腫 23 例、Wilms 腫瘍 9 例、骨肉腫 24 例、Ewing 肉腫 6 例、胚細胞腫瘍 10 例、LCH 11 例、その他 35 例であった。二次がんは 14 例で、骨肉腫 3 例、MDS 3 例、髄膜腫 2 例で、軟部肉腫、大腸がん、口腔底がん、横紋筋肉腫、甲状腺腫瘍（乳頭がん）膠芽腫がそれぞれ 1 名であった。なお、三次がん（初発はホジキン病、二次がんは骨肉腫、三次がんは MDS）も 1 例見られた。

2. 小児急性白血病に対する造血細胞移植施行後、本人と家族から同意を得た通常学級に通学している 6-16 歳の 15 名（うち 2 歳未満 8 名）（12Gy 以上の高線量群 10 名（2 歳未満 3 名）、0-4Gy の低線量・非照射群 5 名（2 歳未満 5 名））を対象に、認知機能評価として、日本版 WISC-IV 知能検査法、日本版 DN-CAS を行った。QOL 評価は PedsQL 日本語版を用いた。WISC-IV, DN-CAS 共に平均得点において、高線量照射群

と低線量・非照射群の2群間に有意差はなかった。しかし、15名全員に2つの検査のうち、一方あるいは両方で4領域間に有意差(能力の凹凸)があり、2歳未満の2名(うち、非照射1名)は、発達障害のため、作業療法を開始した。今後は2歳未満の症例については、非照射群においても、認知機能評価を行う重要性が示唆された。

D. 考察

認知機能検査で個人内差を示す児は学校生活場面で何らかの困難さを引き起こしやすく、発達全般に影響することが懸念される。また、乳児期に造血細胞移植を施行された児は特に、個人内差が大きい傾向もみられ、嚴重な経過観察が必要である。現在、多施設共同研究を施行中であり、TBI照射量や造血細胞移植時年齢や移植後年数と認知機能検査、協調運動検査を検討していく。

E. 結論

黒田班の研究プロジェクトを遂行し、二次がん発症例の検討を行った。

移植後に通常学級に通学している児における詳細な認知機能検査、協調運動検査の結果、作業療法士の介入が有意義であることが示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

論文発表

1. Kubota M, Kojima C, Nagai A, Adachi S, Watanabe K, Nakahata T. Adipocytokines

in childhood cancer survivors in relation to metabolic syndrome components. *Pediatric International in press*

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

予定なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石田也寸志	小児GVHD患者の長期フォロー	豊嶋崇徳編	みんなに役立つGVHDの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2013	338-356
石田也寸志	Wilms 腫瘍二次がん社会的問題COGガイドラインの要約	前田美穂編	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	大阪	2013	109-120 278-283 291-293 335-350
田口智章、岩中 督 (監修)、猪股祐紀、洋、黒田達夫	押さえておきたい手技のポイント	奥山宏臣編	スタンダード小児外科手術	メジカルビュー社	東京	2013	
工藤寿子	重症先天性好中球減少症	田村和夫	日本臨床別冊血液症候群II	日本臨床社	大阪市	2013年	41-45
工藤寿子	Shwachman症候群	田村和夫	日本臨床別冊血液症候群II	日本臨床社	大阪市	2013年	46-49

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida Y , Maeda M, Urayama KY et al	Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study	Br J Haematol		DOI:10.1111/bjh.12602	2013 Oct 【Epub ahead of print】
Schmiegelow K, Levinsen M, Ishida Y et al	Second Malignant Neoplasms after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	J Clin Oncol	31 (19)	2469-76.	2013

Sato I, Higuchi A, Ishida Y , and Kamibeppu K	Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors.	Quality of Life Research	ePub 10/20 13)	DOI:10. 1007/s1 1136-01 3-0555- x	2013 Oct 【Epub ahead of print】
Ishida Y , Hayashi M, Inoue F, and Ozawa M	Recent employment trend of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-Sectional Survey.	Int J Clin Oncol		10.1007/ s10147- 013-065 6-0	2014 Jan 【Epub ahead of print】
Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Ishida Y , et al	Factors influencing self- and parent-reporting health related quality of life in children with brain tumors.	Quality of Life Research	22(1)	185-201	2013
石田也寸志 、林三枝、井 上富美子、小澤美和	小児がん経験者の自立・就労 に関する横断的実態調査	日本小児血液 がん学会雑誌		印刷中、	2014
石田也寸志 、浅見恵子	小児がん経験者に対する社会 的偏見の実態調査.	日本小児科学 会雑誌	118 (1)	65-74,	2014
石田也寸志 、有瀧健太郎、 浅見恵子他	小児がん経験者のための長期 フォローアップ手帳に関する アンケート調査.	日本小児血液 がん学会雑誌	50 (2)	220-226	2013
石田也寸志 、樋口明子、 山崎由美子他：	がん患者向け情報提供ツール に対する小児がん関係者によ るアンケート調査.	日本小児血液 がん学会雑誌	50 (1)	92-99	2013

Li Y, Yatsuya H, Yamagishi K, Wakai K, Tamakoshi A, Iso H, Mori M, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, <u>Mikami</u> <u>H</u> , Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Tokudome S, Suzuki K, Hashimoto S, Kikuchi S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Ozasa K, Miki T, Date C, Sakata K, Kurozawa Y, Yoshimura T, Fujino Y, Shibata A, Okamoto N, Shio H.	Body mass index and weight change during adulthood are associated with increased mortality from liver cancer: the JACC Study.	J Epidemiol.	23 (3)	219-26	2013
---	--	--------------	-----------	--------	------

Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H; JACC Study Group, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, <u>Mikami H</u> , Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Wakai K, Tokudome S, Hashimoto S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Miki T, Date C, Kurozawa Y, Yoshimura T, Shibata A, Okamoto N, Shio H	Cohort profile of the Japan Collaborative Cohort Study at final follow-up	J Epidemiol	23(3)	227-32	2013
<u>三上春夫</u>	全国がん（成人病）センター協議会加盟施設における5年生存率（2000-2004年診断症例）。「がんの統計」編集委員会，がんの統計'11.東京	（財）がん研究振興財団		20-21 84-85	2013
<u>井岡亜希子</u> , <u>津熊秀明</u> .	大阪府におけるAYA（Adolescents and young adults）世代のがんの実態.	JACR Monograph	19	50-57	2013

Yasushi Ishida, <u>Miho Maeda</u> , Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko, Kato, shoko Goto, Sachi Sakaguti, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara	Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study.	Br J Haematol		(in press)	
石田也寸志、有瀧健太郎、・・前田美穂、他	小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査	日本小児血液・がん学会雑誌	50(2)	220-226	2013
前田美穂	慢性疾患と妊娠・周産期・トランジション 小児がん経験者.	小児科診療	76(12)	1941-1946	2013
佐藤聡美, 瀧本哲也	小児がん経験者の認知機能アセスメント.	日本小児血液・がん学会雑誌	50(3)	386-391	2013
Sarashina T, Yoshida M, Iguchi A, Okubo H, Toriumi N, Suzuki D, Sano H, <u>Kobayashi R</u>	Risk factor analysis of bloodstream infection in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation	J Pediatr Hematol Oncol	35(1)	76-80	2013

Watanabe Y, <u>Sasahara Y</u> , Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya T, Kure S.	A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation; a single center study.	Eur. J. Haematol.	91(3)	242-248	2013
Qi L, Toyoda H, Shankar V, Sakurai N, Amano K, Kihira K, Iwasa T, <u>Deguchi T</u> , Hori H, Azuma E, Gabazza EC, Komada Y.	Heterogeneity of neuroblastoma cell lines in insulin-like growth factor 1 receptor/Akt pathway-mediated cell proliferative responses	Cancer Sci	104(9)	1162-71	2013
Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M, <u>Okamura J</u>	Gonadal function in patients with severe aplastic anaemia and refractory cytopenia of childhood who undergo bone marrow transplantation after receiving 3-Gy total body irradiation and high-dose cyclophosphamide.	Br J Haematol	163(1)	127-9	2013
<u>稲田浩子</u>	長期フォローアップ外来の現状 - 理想と現実 -	日本小児血液・がん学会雑誌	50(3)	374-377	2013
Kubota M, Kojima C, Nagai A, <u>Adachi S</u> , Watanabe K, Nakahata T.	Adipocytokines in childhood cancer survivors in relation to metabolic syndrome components.	Pediatr Int	55	438-442	2013