

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児がん拠点病院等及び成人診療科との連携による長期フォローアップ体制の
構築のための研究
分担研究報告書

「TCCSG コホート研究の実施ならびに早期心筋障害評価研究の実施・
成人移行医療支援の実施に関する検討」

研究分担者
研究分担者 清谷知賀子・
国立成育医療研究センター小児がんセンター医長

研究要旨 本分担研究では、①TCCSG コホート研究：東京小児がん研究グループ（TCCSG）において REDCap を利用したオンラインによる小児がん長期フォローアップ(FU)体制を構築する。本研究に参加同意した小児がん経験者に対して定期的にオンライン上での健康状態調査を実施する。②早期心筋障害評価研究：循環器合併症の早期診断早期介入と長期 FU のため、心機能中央診断システムを組み入れた早期心筋障害評価の多施設共同研究を TCCSG で実施する。③成人移行支援の実施と課題検討：成人移行困難例の移行モデル作成のため、国立国際医療研究センター（NCGM）と共同で、移行フロー作成と合同多職種移行カンファレンス、実例の課題検討を行う。

A. 研究目的

① TCCSG コホート研究

TCCSG は首都圏と関東を中心とした 60 余施設が参加する小児がんグループである。小児がん経験者の健康状態を把握し、長期 FU と健康管理に役立てるため、TCCSG において、施設と紐づいた小児がん経験者自身がウェブ参加登録を行う TCCSG コホート研究を実施し、定期的に参加者に呼びかけてウェブ上で健康調査を実施する。

② 早期心筋障害評価研究

心筋障害の評価には主に心エコーによる EF 値、FS 値が使用されるが、近年成人領域では心筋ストレイン値計測が推奨

されている。小児領域ではまだ一般診療に導入されていないが、小児がん経験者における早期心筋障害の評価のため、TCCSG において心機能中央診断システムを導入した多施設共同研究を実施する。

③ 成人移行支援の実施と課題検討

成人移行困難例の移行モデル作成のため、国立国際医療研究センター(NCGM)と共同で、移行フロー作成、施設合同多職種移行カンファレンスの実施、実例を通じた移行医療の課題の検討を行う

B. 研究方法

① TCCSG コホート研究

本研究では、国立成育医療研究センタ

一倫理審査承認（受付番号：2317、令和元年9月24日承認）および変更申請承認（令和2年7月6日承認）を得て、Vanderbilt 大学が構築した Clinical database である REDCap 上に小児がん経験者（または代諾者）自身によるウェブ参加登録・調査式の長期 FU システムを作成した。運用マニュアル整備を行い、オンラインで継続的調査を行える体制を整え、令和2年12月18日から、登録受付を開始した。

② 早期心筋障害評価研究

従来の心筋障害の指標である、EF 50%(53%), Δ EF 10%のほか、近年成人領域で推奨され始めた心筋ストレイン値を小児がん経験者で評価する研究を TCCSG で実施する。施設間差異をなくすため、施設で実施した既存の心エコー動画を中央施設に集積し一元化解析する。共同研究施設および研究協力施設に依頼し、Study ID を用いて診断・治療内容等の既存のカルテ情報を REDCap で収集する。

③ 成人移行支援の実施と課題検討

移行困難例では、通常の診療情報提供書のみによる紹介とは異なり、小児医療チームによる移行面談と診療情報提供書作成、NCGM 受診予約調整後に NCGM を受診し、NCGM 初回受診後に NCGM をホストとした NCCHD, NCGM 合同での Team 会議による移行症例検討会を実施し、また移行症例を通して課題を検討する。

（倫理面への配慮）

TCCSG コホート研究は、健康状態調査を目的とした観察研究で、説明文書に署名同意をした参加希望者に、自由意志で参加登録してもらい、アドレスと実名登

録後には、Study ID を用いて研究を実施する。登録情報と調査情報はそれぞれ独立したサーバーで管理される。

早期心筋障害研究は、既存画像解析による観察研究で、TCCSG コホート研究参加施設を共同研究機関、TCCSG 参加施設を研究協力機関とし、施設に依頼して署名同意取得またはオプトアウトにより、Study ID を用いて既存のカルテ情報を REDCap 上で収集する。実施

成人移行支援では、NCGM 初回受診時に、NCGM をホストとして NCCHD, NCGM 合同で Team 会議による移行症例検討会を行うことについて NCGM にて文書で説明し署名同意を得る。

C. 研究結果

① TCCSG コホート研究

2020年12月18日から TCCSG コホート研究のウェブ参加登録を開始した。参加施設では本研究への施設倫理審査承認を得て参加施設登録を行ったのち、参加者登録を行う。

本システムを用いて2021年2月に、東京小児がん研究グループにおける小児がん経験者に対する COVID-19 感染症流行の影響に関するアンケート調査（受付番号 2020-321, 2021年2月19日承認）を実施し、ウェブ調査が問題なく実施できることを確認した。その後、2021年8月ならびに2022年12月に、参加者へのウェブ健康調査を実施した。

2022年12月の健康調査では、参加登録115例中57例（51.8%）から回答を得た。参加者の診断時年齢中央値5歳（0-18歳）、調査時年齢中央値19歳

(2-43 歳) で、原疾患は血液腫瘍 34, 固形腫瘍 10, 脳腫瘍 12、他 1 で、42 例 (73.7%) が少なくとも 1 つ以上の軽症合併症、10 例 (17.5%) が重篤な合併症/障害を有しており、海外の既報と合致する結果だった。頻度の高い合併症は内分泌合併症や疲労で、K6 による心理評価では、有合併症者は無合併症者よりスコアが悪かった (p=0.064)。

また 2022 年冬の調査では感染/予防接種の調査も行った。2020 年春から 2022 年冬迄に、22 例が COVID-19 に感染し、すべてオミクロン株流行期だった。COVID-19 感染者の 27% がワクチン未接種だが、全例が軽症だった。予防接種で深刻な有害事象を生じた患者はいなかった。ワクチン全般に関して、55% が自身の予防接種歴を知っていたが、20 例の造血細胞移植患者のうち 45% がワクチン再接種を未実施か、再接種の必要性を知らなかった。

これらの調査結果はウェブサイト上に掲載して参加者への情報還元を行った。

TCCSG コホート研究では引き続き参加者リクルートを行っており、2022 年 3 月末現在で、参加施設 14 施設、登録者は 132 例である。

② 早期心筋障害評価研究

TCCSG 腫瘍循環器 WG にて研究計画書を作成し、国立成育医療研究センターで中央一括審査での承認を得た (受付番号 2022-099: 東京小児がん研究グループ (TCCSG) における心筋スペックル・トラッキング法を用いた心筋ストレイン解析による小児がんサバイバーの早期心筋障害評価研究) (令和 4 年 9 月 29 日承

認)。REDCap 上での情報収集のシステムを整備し、TCCSG 施設に対し 2023 年 1 月 30 日に Kick off meeting を実施した。

③ 成人移行支援の実施と課題検討

NCGM 作成の成人移行フローに従って、計 15 回の NCGM-NCCHD 合同移行カンファレンスを実施し、移行困難例 18 例 (結果的に他施設紹介例含む) に対応した。

	移行年齢	Dx	治療	RTx	SCT	ニーズ	
1	24	F	AML	Chemo	TBI	CBT	内分泌/婦人科
2	20	M	ALL	Chemo	TBI	BMT	内分泌性腺
3	27	F	RMS	Chemo, 手術	局所	(-)	内分泌/神経/眼科
4	16	F	両 RB	Chemo, 手術	局所	(-)	婦人科・がん体質
5	22	F	NB	Chemo, 手術	局所	HDC	耳鼻科手術
6	19	F	MB	Chemo, 手術	CSI	(-)	認知機能/内分泌
7	42	F	Wilms	Chemo, 手術	局所	(-)	婦人科/整形
8	34	F	NHL	Chemo	TBI	BMT	移行準備中に乳癌
9	26	F	RMS	Chemo, 手術		(-)	耳下腺腫瘍
10	21	F	NB	Chemo, 手術	局所	HDC	整形/内分泌
11	34	F	RMS	Chemo, 手術	局所	(-)	婦人科治療
12	26	F	ACC	手術		(-)	がん体質?
13	23	F	NB	Chemo, 手術	TBI	HDC	精神科・内分泌
14	20	M	ALL	Chemo	TBI	BMT×2GVHD/内分泌性腺	
15	22	M	JMML	Chemo		BMT	気胸・GVHD
16	26	F	NB	Chemo, 手術	TBI	HDC	婦人科/循環器
17	26	F	OPG	Chemo, 手術			痙攣発作時受診先
18	22	F	頭 GCT	Chemo	CSI		内分泌/神経

NCCHD から NCGM にカンファレンスで各患者の疾患、治療内容、予想される晩期合併症、現在までの経過と合併症治療等を解説した。実際の移行は、合併症治療を要す例や新規問題への対応を要す例は比較的円滑だったが、経過観察例では紹介後に年単位で未受診の例もあり、途中から移行期間を通じて予約・受診支援を

導入した。主治医からの事前説明や事前準備も一定しておらず時間をかけた事前準備が必要と思われた。また合併症によっては移行時に小児専門診療科と成人専門診療科の協働が必要な例もあった。

D. 考察

長期FUにおける継続性、情報集約・集積性の課題に対応し、サバイバー自身による登録・調査応答システムを組み込んでREDCapで情報収集するTCCSGコホート研究は長期FUに有用なモデルとなりえるが、リクルート促進に伴う運用拡大と長期運用に耐えるような事務業務体制とシステム維持管理体制の構築が今後の課題である。

また患者自己申告調査のみならず、医療機関と協働してデータを集積・解析する早期心筋障害評価研究は、我が国初となる循環器中央診断を組み入れた調査研究であり、腫瘍医と専門診療科が協働する研究となる。客観的データに基づく実態把握や、早期診断・早期介入、リスク因子解明、リスク例のFU集約化、ガイドライン作成、前方視研究への発展等が期待できる。

一定以上の規模をもつ小児がん診療施設で、安定して成人-小児施設間の移行医療を実施するためには、成人施設、小児施設の双方に、移行医療に携わる専門診療科チームとサポート体制の構築が必要である。そのためには長期FU/移行医療に携わる人材育成、業務体制の安定化、加算等の体制維持のためのインセン

ティブが不可欠であると思われる。

E. 結論

TCCSGコホート研究を導入し、複数回の定期健康調査を実施して解析した。心臓晩期合併症調査のため循環器中央診断を組み込んだ早期心筋障害評価研究をTCCSGで開始した。NCGMと協働で移行困難例の移行モデル作成し実践した。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 清谷, 他. 日本人小児がん患児 38例におけるアントラサイクリン心筋障害抑制のためのデクスラゾキササン併用治療 (日本小児血液・がん学会雑誌 in press)

2. 学会発表

1) 長期フォローアップのためのTCCSGコホート研究の導入. 2021.10 日本小児血液がん学会学術集会 (大阪. On line) 口演
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない

3. その他

なし