

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

「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」

研究分担者：

瀧本 哲也 国立成育医療研究センター 小児がんデータ管理科 診療部長
加藤 実穂 国立成育医療研究センター 小児がんデータ管理科 医員

研究要旨

小児がん経験者（CCS）の実態を全国レベルで継続的に把握し、必要な情報を発信していくための中心となる長期フォローアップセンター事務局を運用するとともに、情報交換のインフラとなるオンライン CCS サポートシステム（EDC）の構築・改修を行い、またその情報セキュリティ体制の強化を行った。そのうえで、この EDC を利用して TCCSG（東京小児がん研究グループ）コホート研究の登録実務、およびランゲルハンス細胞組織球症（LCH）を対象とした長期フォローアップ研究の支援を行っている。後者においては、CCS 自身が研究参加登録を行い、医療者とともに個別データベースを作成できる体制を構築・運用している。また研究班で構築した全国規模の情報インフラを活かして、JCCG 大規模観察研究の支援を行った。今後は本分担研究で構築したシステムを用いて全国規模で恒久的かつ支援体制まで見据えた長期フォローアップ体制の確立を目指す予定である。

A. 研究目的

国立成育医療研究センターに長期フォローアップセンターを設立して小児がん経験者（CCS）関連の情報を集約する体制と、そのための基盤となるオンラインネットワークを構築することを目的とする。これによって現在本邦に存在しない、欧米同様の CCS のサポートシステムを構築し、情報収集や政策提言につなげて、患者還元に資することを目指す。

B. 研究方法

国立成育医療研究センター内に長期フォローアップ関連のデータ収集及び発信のためのデータセンターを設立して業務を開始する。これと並行して業務に関連した手順書等の作成を行う。また、この情報収集・発信の基盤となるオンラインネットワークの構築を行う。

(倫理面への配慮)

長期フォローアップセンターで情報の収集業務を担当する者は国立成育医療研究センターにおいて、個人情報の取扱いにかかわる教育(院内・院外の講習会など)への参加を義務づけている。構築するオンラインネットワークについては、可能な限りのセキュリティ対策と本文中で述べるような個人情報管理体制を採用する。またこのシステムを用いて実施する長期フォローアップ関連の研究は施設倫理委員会による承認を得ている。この他の面についても、国立成育医療研究センターの個人情報取り扱い規定を順守して情報管理を行う。また本研究の班員である飯島祥彦博士(医師、弁護士)の助言も受けている。

C. 研究結果

1. 長期フォローアップセンター事務局の設立

国立成育医療研究センター小児がんセンター内に、診療施設の医師やケアギバー、臨床研究のデータセンター、小児がん経験者やその家族等と連携して、情報を収集あるいは発信することを目的とする長期フォローアップセンター事務局を設立した。そのうえで長期フォローアップ体制運用のフィールドのモデルとして、東京小児がん研究グループ(TCCSG)において本分担研究で構築したオンラインシステム(EDC)を用いたTCCSGコホート研究を支援し、実際に研究参加施設および研究参加者の登録実務を継続して実施している。2023年3月12日時点で、13件の施設登録から123件(前年度+16件)

の研究参加者登録があった。

2. CCS主体の登録体制の実装

同じく長期フォローアップ体制運用の疾患モデルとして、本分担研究で構築したEDCを用いて日本小児がん研究グループ(JCCG)のHLH/LCH委員会のランゲルハンス組織球症治療患者を対象とするフォローアップ研究LCH-12-LTFUのデータ管理を行っている。同研究ではCCS自らがオンライン上で臨床研究登録を行い、これに医療者が医学的情報を補足する形で個別データベースを作成する。2022年6月に参加施設登録を開始し、2023年3月31日時点で26例の研究参加者登録があった。

3. 長期フォローアップ関連収集項目の選定

米国のSt. Jude小児病院のDr. HudsonらのチームとのWEBカンファレンスを通じて疾患横断的な収集項目案を作成し、オンライン(REDCap)上に入力フォームを作成した。項目数は約100項目である。また、「小児がん内分泌診療の手引き(日本小児内分泌学会編)」から同学会のオンライン二次利用の許可を得たうえで内容を一部抜粋してREDCapに搭載した。今後もJCCG等と協議を続け、項目をブラッシュアップし、実地応用を目指す予定である。

4. JCCG大規模観察研究の支援

2022年度に、1990年~2017年本邦で小児がんと診断された症例を対象としたレジストリー構築および横断的研究を実

施することとなり、それにも本分担研究の情報インフラを利用することとなった。まず同研究における収集項目原案作成への協力を行った。具体的には、3.で述べた長期フォローアップ関連収集項目をもとに、日本小児血液・がん学会登録との整合性を考慮したうえで、JCCG 研究者の意見をもとに小児がん治療に関連した項目を追加した。これらの作業は JCCG 執行部と共同して行った。加えて、データを収集するための EDC を構築した。

5. 異種システム間のデータ移行

前述の JCCG 大規模観察研究では、約 16000 症例の臨床情報を収集するにあたり、2 段階登録方式を採用している。すなわち、約 100 項目の基本収集項目をマクロで収集して EDC にインポートし、その後研究者が EDC に追加情報（最大約 900 項目）を登録する。この度マクロから CSV にデータを変換して変数名を一致させ、そのうえで EDC に当該データをインポートできることをテストで確認した。約 16000 例の臨床情報の一括インポートは 2023 年 5 月を予定している。

6. 情報セキュリティ体制の強化

前述の LCH-12-LTFU のデータ管理において、実名を含む個人情報と臨床情報を物理的に異なるサーバーにて管理している。前年度からの進捗として、個人情報を管理するサーバーのシステムの見直しおよび、情報セキュリティレベルの強化を行った。具体的には、REDCap の基盤インフラストラクチャーである AWS の Security-HUB 機能により抽出された脆弱

性について、第三者である外部企業（クラウドメソッド株式会社）のコンサルテーションのもと対策を講じ、その結果「AWS 基礎セキュリティのベストプラクティス v1.0.0」の基準に対応していることを確認した。引き続き情報セキュリティを高水準に保つよう努める。

D. 考察

小児がんは疾患克服後の余命が長く、多岐にわたる晩期合併症のために長期の経過観察を要するという成人がんにはない特徴がある。これまで本邦では CCS のデータを系統的かつ一元的に集積するための全国規模の情報インフラが存在しなかったが、本分担研究にてそれを可能とする体制（長期フォローアップセンター）を構築しつつある。従来長期フォローアップ研究は実態調査や横断研究がメインであったため、悉皆性の担保が困難で回答者にバイアスが生じる可能性が高いことが問題視されていた。この点をふまえ、本分担研究では全国規模の情報インフラを構築し、それをを用いて、系統的かつ継続的に長期フォローアップに関連した臨床情報を収集・管理するための長期フォローアップセンターをまず整備することとした。

次の段階は実際にデータ集積を行い、妥当性を検討していくことになる。前述の JCCG 大規模観察研究に症例登録を行うために、全国の小児がん診療施設では自施設通院中の患者リストが作成されている。これは、今後実施する予定である前向き長期フォローアップ研究（動的な前向きレジストリー構築）への登録

症例リクルートの一助になると期待している。また、長期フォローアップセンターに必要な機能として、単に情報を収集するだけでなく、それを元にエビデンスを創出し診療の質の向上に貢献し、将来的には CCS やケアギバーにとって必要な情報を発信していく必要があると考えている。次期研究では CCS の意見を取り入れつつこの点にも取り組みたいと考えている。またこのような取り組みについての医療者への情報発信も重要である。これについてはエビデンスの創出とその共有、および論文作成や公的な場での発表等が該当すると考える。今年度の成果物として、小児がん長期フォローアップにおける情報インフラのあり方および本分担任研究における活動の成果を論文化することができた (G. 1. 1 参照)。

一方、本分担任研究を通じて構築した体制を今後全国規模で適用してゆくにあたり、登録体制整備に関する課題が明らかとなった。その要因を 1) 長期フォローアップセンター、2) CCS のフォローアップを行う臨床医、3) CCS に分けて概要を述べる。

1) については、運営継続可能な CCS 登録、フォローアップデータ管理、情報発信体制が必要であること、個人情報保護体制のあり方のモデルづくりが必要であること、また限られたリソースの有効活用を行うことなどが挙げられる。2) については、負担にならない臨床情報登録のあり方の検討や、登録を行う意義の発信 (標準化した長期フォローアップ体制での情報収集・発信が目前の患者にどのように役立つのか等) などが挙げられ

る。そして 3) については、CCS 自身による自発的な長期フォローアップ研究への参加 (LCH-12-LTFU のような CCS 主体な登録体制が望ましいと考えている)、持続参加な研究体制の確立、CCS のニーズに応じた長期フォローアップの提供、CCS の自律・自助活動の支援などが挙げられる。

今後、全国規模の前向き長期フォローアップ研究を具体的に企画し、その実現を目指すなかで上記のような課題の解決を図っていききたいと考えている。

2022 年 8 月 1 日に公布された厚生労働省健康局長通知の「小児がん拠点病院等の整備について」において、小児がん中央機関が「小児がん患者が成長等に伴いどこに移住したとしても切れ目ない長期フォローアップを受けられることができる体制の整備を行うこと」と明示された。これを受けて、研究代表者である松本公一および当データセンターが所属する国立成育医療研究センターが今後本邦の小児がん長期フォローアップ体制を整備することは使命であると認識している。

将来的には小児がん診療施設の枠組みを超えて成人診療施設と共同してエビデンス創出、患者還元を目指したいと考えている。

E. 結論

小児がんの長期フォローアップの基盤となるインフラを整備し、フィールドモデルや疾患モデル、JCCG 大規模研究等で有用性や問題点の検証を行っている。今後は全国規模で恒久的かつ支援体制まで見据えた長期フォローアップ体制の確立

を目指す予定である。

3. その他 該当なし

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤 実穂, 瀧本 哲也, 松本 公一: 本邦における小児がん長期フォローアップ体制の構築に向けて(第一報). 日本小児血液・がん学会雑誌 2022.
- 2) 加藤実穂, 瀧本哲也: 疫学. 日本小児血液・がん学会編: 小児血液・腫瘍学, 改訂第 2 版, 診断と治療社, 東京, 61-64, 2022.

2. 学会発表・口演

- 1) 加藤実穂, 瀧本哲也. 第 13 回信濃町小児がんクラスター症例検討会「小児がん長期フォローアップセンター構想」慶應義塾大学小児外科主催. Web 開催, 2023 年 3 月 13 日.
- 2) 加藤実穂, 瀧本哲也. 第 14 回北海道大学病院小児がん拠点病院研修会 小児血液・がんセミナー in 北海道 2022 「小児がん長期フォローアップセンター構想」北海道大学病院小児科主催. 於札幌, 2023 年 2 月 4 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし