

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

研究分担：人間ドックの応用及び循環器のフォローアップ
分担研究報告書

研究分担者 向井幹夫

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター
成人病ドック科 主任部長

研究要旨

がん治療の急速な進歩によりがん患者の予後は改善する一方で増加するがんサバイバーに対する長期フォローアップの必要性が注目されるようになった。しかしながらがん治療が終了した後に出現する晩期合併症に対する診療に関する情報は少なく、対応する医療リソース不足などの問題を抱えている。本研究では、がん診療を終えたがんサバイバーが経験する晩期合併症の早期発見・治療のための医療リソースとして検診・人間ドックの有効性を明らかにする目的で、がんサバイバーの臨床的特徴や頻度について後方視的観察研究を行った。研究1：2017-2019年に施行した大阪国際がんセンター成人病ドック受診者におけるがんサバイバー321名（平均68.9±10.5歳、34-87歳）を対象に検討した。がんの種類は前立腺がん、胃・十二指腸がん、乳がん、肺がん、食道がんの順で多く認めた。晩期合併症の中で最も予後に影響を及ぼす可能性のある2次性がん発症例は74名（23.1%）と高頻度で認めた。今回の検討には小児発症がんサバイバーは含まなかったが、長期フォローアップにおいて二次発生がんのチェックは重要であり、そのリソースとしてがん検診・人間ドックは有効である可能性が示唆された。研究2：2017-2020年において大阪がん循環器病予防センター検診・人間ドック受診者データベースよりがんの既往を有する受診者は全体の4.2～5.6%の割合であった。今後は、がん診療支援病院と健診施設が連携した新たな人間ドック「がんサバイバードック」が開発され、今だ十分なチェックを受けていない多くのがんサバイバーが晩期合併症の早期発見・治療を受けることができるような健診体制が確立することが期待される。

A. 研究背景・目的

B.

がん治療の進歩により小児がん患者の予後は著明に改善し約 8 割の症例が生存する一方でがんサバイバーが増加している。がんサバイバーの多くは、がん治療が終了した後もしばらくは主治医を中心としたフォローアップがなされている。しかしながら、その後、数年から 10 年以上経過し成人となった後において出現する晩期合併症として二次発生がんや心血管毒性が報告されているが、長期間にわたるモニタリングが問題となっている 1)2)3)。そこで、本研究では、がん診療を終えたがんサバイバーが経験する晩期合併症の早期発見・治療のための長期フォローアップのための医療リソースとして検診並びに人間ドックシステムに着目し、その有効性を明らかにする目的で検討を行った。

研究対象・方法

研究 1 (2020～2022 年度)：がん診療拠点病院である大阪国際がんセンター成人病ドック(成人病ドック)を受診したがんサバイバーを対象として、成人病ドックデータの解析からがんサバイバーの臨床的特徴について後方視的観察研究を施行した。病歴よりがんの既往を有するドック受診者をがんサバイバーと定義した。二次発生がんの頻度を検討するために、複数のがんに罹患(同じ部位も含む)した症例についてがんの発症年齢により小児・AYA 発症がんサバイバー群と成人発症がんサバイバーに分けて検討した。さらに、成人病ドックの検査項目に関しがんを経験していない受診者と比較検討した。

研究 2 (2021～2022 年度)

長期フォローアップのためのリソースとしてがん支援病院を中心として一般検診施設との連携検診・人間ドックシステムである「がんサバイバードック」を開発することを目的として、共同研究施設である大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センターと共同でドックシステムの検討を行った。さらに、検診・ドック受診者における実際のがんサバイバーの頻度を明らかにするために健診・人間ドック受診者におけるがん経験者の割合を検討した。

(大阪国際がんセンター倫理審査委員会承認番号 No.20265)

C. 研究結果

研究 1

2017 年から 2019 年に大阪国際がんセンター成人病ドックを受診し書面により同意が得られた 987 名(ドック受診時年齢 64.5±11.9 歳、男性 570 名、女性 417 名)を対象として検討した。

表 1 がんサバイバーのプロフィール(大阪国際がんセンター成人病ドック)

	がんサバイバー(全体)	小児・AYA 発症がんサバイバー	成人発症がんサバイバー			
人数	321	26	295			
性別(男/女)	191/130	4/22	187/108			
ドック受診時年齢	64.5±11.5歳	53.3±14.0歳	70.3±8.9歳			
がん発症時年齢(年齢)	60.0±11.5歳	35.3±7.2歳	62.3±9.4歳			
フォローアップ期間	6.0年(6.0年)	21.4±13.5年	6.2年(6.0年)			
がんの種類(部位別)	胃十二指腸がん	66名(20.6%)	9名(34.6%)	胃十二指腸がん	64名(21.7%)	
	前立腺癌	64名(19.9%)	乳がん	8名(30.8%)	胃十二指腸がん	45名(15.2%)
	乳がん	55名(17.2%)	甲状腺がん	4名(15.4%)	乳がん	41名(13.9%)
	大腸がん	39名(12.1%)	胃十二指腸がん	3名(11.5%)	肺がん	38名(12.9%)
	骨がん	38名(11.8%)	胆膵がん	3名(11.5%)	大腸がん	36名(12.2%)
	食道癌	27名(8.4%)	大腸がん	1名(3.8%)	食道癌	27名(9.2%)
	婦人科がん	24名(7.5%)			膀胱がん	23名(7.6%)
	尿管がん	23名(7.2%)			婦人科がん	15名(5.1%)
	甲状腺がん	17名(5.3%)			甲状腺がん	13名(4.4%)
	胆膵がん	12名(3.7%)			胆膵がん	12名(4.1%)
	皮膚がん	12名(3.7%)			皮膚がん	9名(3.1%)
	膀胱がん	8名(2.5%)			膀胱がん	8名(2.7%)
	その他(皮膚・肉腫)	7名(2.2%)			その他(皮膚・肉腫)	7名(2.4%)
複数のがんを経験した症例	74名(23.1%)	5名(19.2%)	69名(23.4%)			
複数がん経験者ドック受診年齢	73.3±6.7歳	62.0±7.4歳	74.1±6.0歳			

今回検討したがんサバイバーのがん発症年齢別プロフィールを表 1 に示す。がんサバイバーは 321 名(男性 191 名、女性 130 名)とドック受診者全体の 32.5% に認められた。最後のがん発症時年齢は 60.0±11.5 歳(30～84 歳)であり、最後の発がんから今回調査

したドック受診までの期間は平均 9.0±8.0 年であった。がんの種類は前立腺がん、胃・十二指腸がん、乳がん、肺がん、食道がん、婦人科がん、尿路がん、甲状腺がん、頭頸部がん、血液がん、膵臓がんの順で多く認められた。成人病ドックを受診した時点で複数のがんを経験した症例は 74 名 (23.1%) に認めドック受診時年齢は 73.3±6.7 歳であった。一方、小児・AYA 発症がんサバイバーは 26 名 (8.1%) であった。がん発症年齢は 35.9±2.8 歳 (男性 4 名、女性 22 名) で全員 AYA 世代発症例でありドック受診時年齢は 53.3±14.0 歳、がんの種類として婦人科がん、乳がん、甲状腺がん、胃・十二指腸がん、血液がん、大腸がんの順で認めた。5 例に複数のがんの既往を認めドック受診年齢は 62.6±7.4 歳であった。成人発症がんサバイバーは 295 名 (70.3±8.9 歳) であり、前立腺がん、胃十二指腸がん、乳がん、肺がん、大腸がんの順で認め、複数のがんを経験した症例は 69 例 (23.%) に認めドック受診時年齢は 74.1±6.0 歳であった。

今回の検討では小児・AYA 発症がんサバイバー症例数が少なくドックデータの比較はがんサバイバー全体例と非がん合併例の間で検討した。がんサバイバー群では非がん受診者に比較して、BMI は 22.5±3.2 と非がん受診者の 23.8±3.5 に比較して有意な低値を認めた。収縮期ならびに拡張期血圧値は 131.5±18.4/71.8±11.4mmHg と有意な低値を認め高血圧を示す受診者は有意に少なかった。さらに、一般検血において赤血球数ならびに白血球数が有意な減少を認めた。また、脂質検査は HDL 値が 66.8 ± 18.6mg/dl 有意に高値、LDL/中性脂肪値は 112.6±29.0/90.4±42.8mg/dl と有意に低

値であった。HOMA-R は 1.85±1.52 と有意に低値を認めており BMI 低値との関連が示唆された。

動脈硬化ドックならびに生活習慣に関する結果は、動脈硬化ドックでは、心電図異常・運動負荷陽性例はそれぞれ 17.4%、11.4%であったが、年齢・性別をマッチさせた受診者と比較して有意差は認めなかった。頸動脈超音波検査で異常所見は 39.3%と非がん者より高頻度で認めた。生活習慣の比較では、喫煙率が低い傾向が認められたが、飲酒率に有意差は認めなかった。

研究 2.

一般の検診施設におけるがんサバイバーの頻度：2017 年度から 2020 年度までに大阪府保険医療財団大阪がん循環器病予防センターを受診した検診症例においてがんの既往を有する受診者は 4.2~5.6%の割合で認めた。

研究 2 大阪府保健医療財団 大阪がん循環器病予防センター		
	検診受診者	がん既往者
2017年	13,193名	548名 (4.2%)
2018年	12,022名	549名 (4.6%)
2019年	12,171名	608名 (5.6%)
2020年	12,212名	609名 (5.0%)

・がんサバイバーにおけるがん発症後検診率の検討 (院内倫理委員会承認番号 20265)

D.考察

近年、世界的に急増するがんサバイバーに対するケアの重要性が注目されており⁴⁾、特に、がん治療が終了した後数年から 10 年以上経過したのちに発症する晩期合併症に対する対応が大きな問題となっている。がんサバイバーにおける晩期合併症としては、二次性悪性腫瘍、心血管毒性、内分泌機能障害、神経認知障害が問題となることが知られている⁵⁾。特に、小児・AYA 発症がんサバイバーは①遺伝的素因の有無、②成長/発達過程で発生した異常細胞増殖 (遺伝性腫

瘍含む)、③放射線治療や化学療法などのがん治療の影響により発症すると考えられている。


がんサバイバーの長期予後に最も大きく影響する二次発症がんは、研究1の結果より複数のがんを経験した症例は全体で23.1%と同様に高い頻度で認められた。また小児・AYA発症がんサバイバーにおいても5名と症例数は少ないがドック受診時年齢が63歳の時点で約2割の症例に認めていた。大阪国際がんセンターがん対策センターにおける大阪府がん登録データベース417,791名(2000-2015年)を用いた検討では、がんサバイバーの24,368名(5.8%)に二次発症がんが発症し、10年間の累積リスクは年齢とともにその頻度が増加し60歳代で19.2%、70歳代では24%と高率に認めた³⁾。これらのデータは、今回我々が経験した人間ドック受診者におけるデータと同等であり、二次発症がんのチェックにおいてリソースとしてがん検診・人間ドックは有効である可能性が示唆された。

その一方で、頻度は比較的少ないが発症すると重篤な病状を示す晩期心血管毒性はアントラサイクリン系抗がん剤や放射線療法を施行された症例に多く長期予後に大きく影響することが報告されており、潜在的に進行する症例も多い事から早期発見も含めフォローアップに難渋する症例も少なくない⁶⁾。また、がんサバイバーはがん発症の年齢により小児・AYA発症例と成人発症例では晩期合併症における病態が大きく異なることが知られている。今回研究1で検討したがんサバイバーにおいて貧血、血圧低値、脂質低下そして低体重の傾向を認めたが、重篤な心血管毒性は認めなかった。その

理由として研究対象のほとんどが成人発症がんサバイバーであり小児発症例が含まれていなかったこと、術後のみの症例が多く化学療法を受けた症例が少なかったことが考えられる。

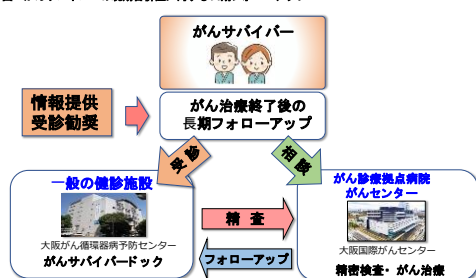
小児・AYAがんサバイバーはがん治療による影響を受けやすい一方で、成人発症がんサバイバーは、がん発症の時点で生活習慣病や加齢・ストレスの影響を受けており、危険因子として、エピジェネティック因子、がんと循環器共通の危険因子、遺伝子変異・異常そして、加齢/老化に関連する因子が関連すると考えられている⁷⁾。さらに、がん治療が終了し人間ドックを受診可能な症例といういわゆるサバイバーシップバイアスが存在した可能性が否定できない。

また、研究2では、一般のドック施設におけるがんサバイバーの割合が5%程度であったが、実際にはドックを受診しない潜在的ながんサバイバーが存在している可能性が考えられた。小児・AYA発症がんサバイバーは比較的若年より晩期合併症が発症する可能性が指摘されているが、若年がんサバイバーにおいて晩期合併症についての知識が乏しい可能性や現在施行されているがん検診の対象年齢の下限が決まっており、若年がんサバイバーが検診・人間ドックを受診できていない可能性が考えられる。

今回の研究結果をふまえて、大阪国際がんセンターと大阪がん循環器予防センターでは、に示すように一般の健診施設における検診・人間ドックを活用し「がんドックシステム」としてがん診療拠点病院との連携を行う新しいフォローアップシステムの検討している。がんサバイバーに対する晩期合併症に関する教育や検診・人間ドック

に関する受診勧奨を基本として、がんサバイバーが受診しやすい検診システムの提供と異常を認めた場合には相談しやすい体制の整備などが必要であり、これらのシステムが構築されることで、がんサバイバーの晩期合併症に対する長期フォローアップが可能となることが期待される。

■ がんサバイバーの晩期合併症に対する長期フォローアップ



E 結論

がんサバイバーに対する長期フォローアップ体制は今だ不十分である。しかし、がん診療支援病院と健診施設が連携した新たな人間ドック「がんサバイバードック」を施行することで、がんサバイバーが長期間にわたり晩期合併症の早期発見・治療を受けることができるような体制が確立することが期待される。

F. 文献

- 1) Odani S et al. Incidence and relative risk of metachronous second primary cancers for 16 cancer sites, Osaka, Japan, 2000-2015: population-based analysis. *Cancer Medicine* 2022; 11: 507-519.
- 2) Mulrooney DA et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009; 339:

b4606.

- 3) Armenian SH et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors and adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35: 893-911.
- 4) MaCabe MS et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Achieving High-Quality Cancer Survivorship Care. *J Clin Oncol* 2013; 31: 631-640.
- 5) Adams SC et al. Young Adult Cancer Survivorship: Recommendations for Patient Follow-up, Exercise Therapy, and Research. *JNCI Cancer Spectrum*, Volume 5, Issue 1, February 2021, pkaa099.
- 6) 向井幹夫. 腫瘍循環器学(Onco-Cardiology)における晩期心毒性とその対応 *Journal of AYA Oncology Alliance* 2020; 2: 16-21.
- 7) Lyon AR et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with. the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229-361.

G.健康危険情報

なし

H 研究発表

1. 論文発表

- 1) 向井幹夫. 腫瘍循環器学 (Onco -

Cardiology) における晩期心毒性とその対応. Management of late-stage cardiotoxicity after cancer treatment in onco-cardiology.

「AYA がんの医療と支援」 Journal of AYA Oncology Alliance 2020; 2: 16-21.

- 2) 向井幹夫 がんサバイバーと晩期心血管毒性 プライマリケア医が担う晩期心血管毒性の管理。日本医事新報. 2022; 5148(12/24): 18-30.
- 3) 向井幹夫. 第5章小児がんは長期フォローアップが大切. F 循環器合併症 Q: 晩期心毒性について教えてください！小児がん治療のオキテ 有害事象マネジメントいろいろ. 責任編集松本公一, 診断と治療社, p227-229, 2022,4月, 東京.

2. 学会発表

- 1) 向井幹夫. がんサバイバーにおける晩期心毒性の長期管理と多職種連携. シンポジウム多職種連携プログラム AYA 世代のがんに対する多職種連携 (学習支援、妊よう性温存などを含めた意志決定支援). 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会 2022.02.19.京都 (WEB)
- 2) 向井幹夫、東野晃治、加治木祐子、太田直美、山根康子. 成人がんサバイバーに対する人間ドックの臨床的意義：がん サバイバードックへの腫瘍循環器学的アプローチ. 第7回日本がんサポーターケア学会学術集会

2022.06/18 下 関・WEB (E-poster)

- 3) 向井幹夫、東野晃治、今村文生、伊藤壽記. がんサバイバードック. 第63回日本人間ドック学会学術集会 2022.09.03 幕張
- 4) 向井幹夫、東野晃治. 新しい人間ドックとは「がんサバイバードック」. 第98回 成人病公開講座 2023.02.21 WEB.

F. 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