

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：TCCSG や JCCG との協働
分担研究報告書

研究分担者 康勝好
埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科科長

研究要旨

全国研究に向けたパイロット研究として東京小児がん研究グループ（TCCSG）と共同で TCCSG 参加施設や協力施設で治療を受けた小児がん経験者を対象としてコホート研究を継続した。研究代表者施設である国立成育医療研究センター倫理委員会において研究計画書の改訂承認を得たのちに、TCCSG 参加施設のうち 14 施設で倫理委員会の承認を得て症例登録が可能となった。また施設を介さない患者からの web 登録も可能になり、120 名の登録があった。TCCSG コホート研究では早期心筋障害調査研究も開始された。今後の全国展開に向けて、TCCSG における研究が開始進捗したことは大きな成果である。JCCG においては大規模観察研究が開始され、全国で 2 万名を超える患者の一次登録が行われた。今後これらの患者のデータが集積され、解析されることで本邦における小児がんサバイバーの実態が明らかになることが期待される。

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、情報収集・発信の基盤となるオンラインネットワークを構築することであり、そのための第 1 歩として、TCCSG におけるコホート研究を実施して、課題を抽出する。また JCCG 大規模観察研究の実施に協力する

東京小児がん研究グループ（TCCSG）と共同で TCCSG 参加施設や協力施設で治療を受けた小児がん経験者を対象としてコホート研究を実施し、本研究で構築する CCS フォローアップシステムを適用する。これによってシステムの問題点を抽出して改善するとともに、長期フォローアップの対象を JCCG 登録患者として全国規模に拡大し、JCCG の長期フォローアップ委員会や各種の疾患委員会

B. 研究方法

との連携で、長期フォローアップ関連の研究を実施する。さらには CCS の問題点の把握や改善のため、海外のコホートの在り方を調査・検討し、CCS の加齢変化との比較追跡対象としてのきょうだいコホートの作成の可能性等、今後必要な調査の拡充についても検討する。

(倫理面への配慮)

施設を通して患者登録を行う場合は、施設の倫理委員会の承認を得たのちに、文書で患者及び家族の同意を得る。施設を介さず直接 Web 登録を行う場合には、患者及び家族の自発的な意志で研究に同意していただき登録を行っていただく。

C. 研究結果

TCCSG 参加施設や協力施設で治療を受けた小児がん経験者を対象としてコホート研究を開始した。研究代表者施設である国立成育医療研究センター倫理委員会において研究計画書の改訂承認を得たのちに、TCCSG 参加施設のうち 14 施設で倫理委員会の承認を得て症例登録が可能となった。また施設を介さない患者からの web 登録も可能になり、120 名の登録があった。また 2023 年 1 月には早期心筋障害調査研究も開始された。JCCG においては大規模観察研究が開始され、全国で 2 万名を超える患者の一次登録が行われた。今後これらの患者のデータが集積され、解析される予定である。

D. 考察

今回のシステムで実際に症例登録が可能になり、今後の全国展開に向け TCCSG における研究が進展したことは大きな成果である。また JCCG の大規模観察研究も開始され、全国で 2 万名を超える患者の一次登録が行われた。今後これらの患者のデータが集積され、解析されることで本邦における小児がんサバイバーの実態が明らかになることが期待される。

E. 結論

今後の全国展開に向けて、TCCSG におけるコホート研究が進展し、大きな成果を得た。参加者を対象としたアンケート調査も実施した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hama A, Taga T, Tomizawa D, Muramatsu H, Hasegawa D, Adachi S, Yoshida N, Noguchi M, Sato M, Okada K, Koh K, Mitsui T, Takahashi Y, Miyamura T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Okamoto Y. Haematopoietic cell transplantation for children with acute megakaryoblastic leukaemia without Down syndrome. *Br J Haematol.* 2023 Feb 14. doi: 10.1111/bjh.18691. Online ahead of print.

2. Fukaya Y, Kimura T, Hamada Y, Yoshimura K, Hiraga H, Yuza Y, Ogawa

- A, Hara J, Koh K, Kikuta A, Koga Y, Kawamoto H. Development of a population pharmacokinetics and pharmacodynamics model of glucarpidase rescue treatment after high-dose methotrexate therapy. *Front Oncol.* 2023;13:1003633.
3. Morimoto A, Shioda Y, Kudo K, Kanegane H, Imamura T, Koh K, Kosaka Y, Yuza Y, Nakazawa A, Saito AM, Watanabe T, Nakazawa Y. Intensification of treatment with vinca alkaloid does not improve outcomes in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: results from the JPLSG LCH-12 study. *Int J Hematol.* 2023 Mar 4. doi: 10.1007/s12185-023-03568-0. Online ahead of print.
4. Hayashi K, Mori M, Sanmoto Y, Oiki H, Ishimaru T, Arakawa Y, Koh K, Kawashima H. Relationship between the timing of chemotherapy and surgical complications following surgical biopsy in children with malignant solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(1):e30030.
5. Honda M, Yuki A, Takahiro H, Chigusa O, Yuichi M, Makiko M, Fukuoka K, Koichi O, Yutaka T, Tetsuya I, Hiroshi K, Koichi M, Ikuya U, Norifumi K, Katsuyoshi K. Predictive risk score of respiratory complications in children with mediastinal tumors: A case-control study. *Cancer Med.* 2023;12(2):1167-1176.
6. Okinaka K, Akeda Y, Inamoto Y, Fuji S, Ito A, Tanaka T, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Yamashita T, Ohwada C, Kurata K, Mori T, Onozawa M, Takano K, Yokoyama H, Koh K, Nagafuji K, Nakayama K, Sakura T, Takahashi T, Oishi K, Fukuda T. Immunogenicity of three versus four doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients: a multicentre, randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Dec 8:S1198-743X(22)00611-5. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.007. Online ahead of print
7. Watanabe K, Kimura S, Seki M, Isobe T, Kubota Y, Sekiguchi M, Sato-Otsubo A, Hiwatari M, Kato M, Oka A, Koh K, Sato Y, Tanaka H, Miyano S, Kawai T, Hata K, Ueno H, Nannya , Suzuki H, Yoshida K, Fujii Y, Nagae G, Aburatani H, Ogawa S, Takita J. Identification of the ultrahigh-risk subgroup in neuroblastoma cases through DNA methylation analysis and its treatment exploiting cancer metabolism. *Oncogene.* 2022;41(46):4994-5007.

8. Watakabe M, Fukuoka K, Ihara Y, Hara T, Kudo K, Tamura M, Ichimura K, Tanami Y, Kawashima H, Iwama I, Nakazawa A, Mizuta K, Koh K. Optimal timing of liver transplantation for liver cirrhosis caused by sclerosing cholangitis in a patient with Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Int J Hematol.* 2022 Dec 5. doi: 10.1007/s12185-022-03500-y. Online ahead of print
9. Mitani Y, Arakawa Y, Niitsu T, Nakazawa A, Koh K. Oncologic emergency with infantile endotracheal anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15327.
10. Isobe T, Takagi M, Sato-Otsubo A, Nishimura A, Nagae G, Yamagishi C, Tamura M, Tanaka Y, Asada S, Takeda R, Tsuchiya A, Wang X, Yoshida K, Nannya Y, Ueno H, Akazawa R, Kato I, Mikami T, Watanabe K, Sekiguchi M, Seki M, Kimura S, Hiwatari M, Kato M, Fukuda S, Tatsuno K, Tsutsumi S, Kanai A, Inaba T, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kotecha RS, Cruickshank MN, Ishikawa F, Morio T, Eguchi M, Deguchi T, Kiyokawa N, Arakawa Y, Koh K, Aoki Y, Ishihara T, Tomizawa D, Miyamura T, Ishii E, Mizutani S, Wilson NK, Göttgens B, Miyano S, Kitamura T, Goyama S, Yokoyama A, Aburatani H, Ogawa S, Takita J. Multi-omics analysis defines highly refractory RAS burdened immature subgroup of infant acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun.* 2022;13(1):4501.
11. Yoshida M, Brown SA, Moriyama T, Nishii R, Tsujimoto SI, Yamada Y, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Utano T, Fukano R, Kudo K, Sakaguchi K, Arakawa Y, Koh K, Sekiguchi M, Sekimizu M, Miyamura T, Ishida H, Inukai T, Tomizawa D, Kiyokawa N, Kato M, Yang JJ. Low NUDT15 expression levels due to biallelic NUDT15 variants and 6-mercaptopurine intolerance. *Br J Haematol.* 2022;199(2):270-276.
12. Arakawa Y, Hasegawa D, Miyamura T, Ohshima J, Kimura S, Imamura T, Koga Y, Yamamoto S, Ogawa A, Shinoda K, Eguchi M, Hosoi H, Imai K, Koh K, Tomizawa D. Postchemotherapy immune status in infants with acute lymphoblastic leukemia: A report from the JPLSG MLL-10 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(10):e29772.
13. Tanaka Y, Urayama KY, Mori M, Arakawa Y, Hasegawa D, Noguchi Y, Yanagimachi M, Keino D, Ota S, Akahane K, Inukai T, Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Koh K, Matsuda F, Manabe A. Prominence of NUDT15 genetic

- variation associated with 6-mercaptopurine tolerance in a genome-wide association study of Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022;199(2):260-269.
14. Kato I, Sakaguchi H, Kato S, Sato M, Noguchi M, Yoshida N, Koh K, Koike T, Yanagimachi M, Kato K, Takahashi Y, Fujita N, Sato A, Hashii Y, Tabuchi K, Atsuta Y, Morishima S, Kanda J. Impact of human leukocyte antigen mismatch on outcomes after unrelated bone marrow transplantation in paediatric patients: A retrospective analysis by the JSTCT HLA working group. *Br J Haematol.* 2022;199(3):392-400.
15. Shima H, Kada A, Tanizawa A, Sato I, Tono C, Ito M, Yuza Y, Watanabe A, Kamibeppu K, Uryu H, Koh K, Imai C, Yoshida N, Koga Y, Fujita N, Saito AM, Adachi S, Ishii E, Shimada H. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(8):e29699.
16. Sugawa M, Fukuoka K, Mori M, Arakawa Y, Tanami Y, Nobusawa S, Hirato J, Nakazawa A, Kurihara J, Koh K. Prognostic impact of the multimodal treatment approach in patients with C19MC-altered embryonal tumor with multilayered rosettes. *J Neurosurg Pediatr.* 2022 May 20:1-7. doi: 10.3171/2022.4.PEDS21542. Online ahead of print.
17. Horiguchi A, Arakawa Y, Noguchi J, Mori M, Oshima K, Iwama I, Kawashima H, Tanami Y, Nakazawa A, Koh K. Donor-origin anaplastic lymphoma kinase driver-positive inflammatory myofibroblastic tumor after umbilical cord blood transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(11):e29708
18. Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. *Blood Adv.* 2022;11;6(1):212-224.
19. Ishida H, Kato M, Kawahara Y, Ishimaru S, Najima Y, Kako S, Sato M, Hiwatari M, Noguchi M, Kato K, Koh K, Okada K, Iwasaki F, Kobayashi R, Igarashi S, Saito S, Takahashi Y, Sato A, Tanaka J, Hashii Y, Atsuta Y,

- Sakaguchi H, Imamura T. Prognostic factors of children and adolescents with T-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation. *Hematol Oncol.* 2022;40(3):457-468
20. Yanagi M, Fukuoka K, Mori M, Arakawa Y, Matsushita Y, Hibiya Y, Tanami Y, Ichimura K, Hirato J, Naka Ishida H, Kato M, Kawahara Y, Ishimaru S, Najima Y, Kako S, Sato M, Hiwatari M, zawa A, Kurihara J, Koh K. Prognostic Implication of DNA Methylation Signature in Atypical Choroid Plexus Papilloma With Intracranial Dissemination. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(4):e844-e848
21. Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. *Blood Adv.* 2022;6(1):212-224
22. Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. *Br J Haematol.* 2022;96(4):1031-1039.
23. 195. 宮下 晶, 大嶋 宏一, 森 麻希子, 本田 護, 入倉 朋也, 渡壁 麻依, 三谷 友一, 福岡 講平, 荒川 ゆうき, 細川 崇洋, 小林 雅夫, 産本 陽平, 川嶋 寛, 市村 香代子, 中澤 温子, 森 尚子, 康勝好 経口マルチキナーゼ阻害薬の使用により在宅療養が可能となった難治性 Ewing 肉腫の 1 例、日本小児血液・がん学会雑誌(2187-011X)59 巻 5 号 Page430-434(2023. 02)
24. 井上 恭兵, 森 麻希子, 秋山 康介, 荒川 ゆうき, 望月 弘, 康勝好 急性リンパ性白血病の中樞神経単独第 2 再発に対して同種臍帯血移植, 全身放射線照射に加えて移植後 cytarabine の髄注を行い長期寛解が得られている 1 例、日本小児血液・がん学会雑誌(2187-011X)59 巻 5 号 Page426-429(2023. 02)
25. 池田 勇八, 加藤 格, 田坂 佳資, 大封 智雄, 木川 崇, 赤澤 嶺, 磯部 清孝, 緒方 瑛人, 田中 邦昭, 三上 貴司, 長谷川 大輔, 富澤 大輔, 康勝好, 佐藤 篤, 菊田 敦, 岡本 康裕, 滝田 順子, 多賀 崇 小児がん治療における日常診療の全国多施設アンケート調査、日本小児血液・がん学会雑誌(2187-011X)59 巻 5 号 Page395-399(2023. 02)

26. 青山 周平, 松浦 隆樹, 板橋 寿和, 石田 隼一郎, 荒川 ゆうき, 菊池 健二郎, 康 勝好, 浜野 晋一郎、Methotrexate 関連白質脳症の急性期と回復期に SPECT で脳機能評価を行った 1 例、脳と発達 2023;55(1):48-51
27. 福岡 講平, 康 勝好、小児がんの陽子線治療の保険診療収載から 5 年たって 紹介施設からの提言、日本小児血液・がん学会雑誌 2022;59(3):224-228
28. 水島 喜隆, 閑野 知佳, 小竹 悠子, 角谷 和歌子, 苑田 輝一郎, 藤沼 澄江, 栗田 早織, 伊藤 一之, 今西 利之, 采元 純, 閑野 将行, 菅野 雅美, 川畑 建, 井上 恭兵, 森 麻希子, 康 勝好, 大場 大樹, 清水 正樹、Down 症候群の特徴を認めなかった一過性骨髄異常増殖症の 1 例、埼玉小児医療センター医学誌 2022;39:27-30
29. 康 勝好【小児・AYA 急性リンパ性白血病の治療開発の歴史と将来】B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の治療戦略(解説) 臨床血液、2022;63(7):816-825
30. 井上 恭兵, 荒川 ゆうき, 入倉 朋也, 渡壁 麻依, 平木 崇正, 本田 護, 三谷 友一, 森 麻希子, 福岡 講平, 大嶋 宏一, 福島 啓太郎, 市村 香代子, 田波 穰, 中澤 温子, 康 勝好 造血細胞移植後に肝類洞閉塞症候群を発症した小児に対する defibrotide の使用経験) 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌、2022;11(3):161-168
31. 大嶋 宏一, 中澤 温子, 康 勝好, Ferrando Adolfo 再発急性リンパ芽球性白血病に対する薬剤耐性機序解明と新規創薬ターゲットの同定(原著論文) 臨床薬理の進歩、2022;43:17-24
32. 本田 護, 福岡 講平, 津村 悠介, 森 麻希子, 入倉 朋也, 渡壁 麻衣, 平木 崇正, 井上 恭兵, 三谷 友一, 大嶋 宏一, 荒川 ゆうき, 福地 麻貴子, 本田 聡子, 坂中 須美子, 田波 穰, 中澤 温子, 栗原 淳, 康 勝好 KIAA1549-BRAF 融合遺伝子を有する治療抵抗性視神経膠腫における trametinib の治療経験 日本小児血液・がん学会雑誌、2022;58(5):455-458.
33. 佐藤 聡美, 瀧本 哲也, 小阪 嘉之, 佐藤 篤, 湯坐 有希, 康 勝好, 角南 勝介, 種山 雄一, 堀 壽成, 太田 節雄, 松本 公一, 多賀 崇, 渡辺 新, 滝田 順子, 野村 恵子, 金兼 弘和, 陳 基明, 早川 晶, 福島 敬, 加藤 実穂, 大六一志 小児急性リンパ性白血病患児における認知機能の前方視的多施設協同研究 日本小児血液・がん学会雑誌 2022;58(5):424-431

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他