

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

総括研究報告書

## 「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」

研究代表者：松本 公一 国立成育医療研究センター 小児がんセンター長

### 研究要旨

本研究の目的は、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、CCS サポートシステムの基盤整備とともに、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にある。今回、長期フォローアップセンターの基礎を構築し、TCCSG コホートをモデルとして、WEB ベースの運用を開始し、双方向性の情報提供に成功した。疾患モデルとして、JCCG と共同して LCH-12-LTFU 研究を立ち上げ、データセンター支援を行った。長期フォローアップに対する疾患横断的な収集項目案については、セントジュード小児病院の専門家と協議を重ねてプロトタイプを作成した。また、患者向けの双方向性ツールとして、スマートフォンアプリを開発した。人間ドックや検診システムを活用することで、CCS の晩期合併症を効率的に発見できると考えられたが、経済的な課題があった。移行期医療も含め、日本小児内分泌学会など各種学会や JCCG の各種委員会、成人診療科との連携も重要であると考えられた。

### A. 研究目的

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。また現在本邦では治療施設でのフォローアップが主流であるが、再発のチェックが主になってしまうため小児がん経験者（CCS）に真に必要なケアが提供され難いことや、問題のある人が残りやすいことによる選択バイアス等の実態把握上の問題点も指摘されている。一方で過剰なフォローは医療資源の浪費であるだけでなく、患者にとっての

ストレスでもある。欧米では現在、大規模な Web ベースのサポートシステムの構築が進んでいるが、本邦では CCS の晩期合併症に関する情報を系統的に集約し、エビデンスに基づいたリスク分類やガイドライン作成、CCS への適切な情報提供を行うためのシステムは現在なお存在しない。

本研究の最終目的は、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および CCS サポートシステムを構築することにあ

る。さらに、長期フォローアップの出口である循環器、内分泌など長期合併症に対する成人施設との連携、人間ドックの活用についても課題を明らかにし、その対策を検討することも目的としている。

## 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センターを設置して、診療施設、中央診断・臨床研究のデータセンター、CCS およびその家族等と連携して情報の授受を行うオンラインネットワークを構築する。これにより、本邦での小児がんの晩期合併症の実態を明らかにするとともに、情報発信を行う CCS サポートシステムを構築する。

具体的に TCCSG コホート研究においてデータセンターと REDCap を用いたネットワークを実際に稼働して情報収集を開始する。その後、収集された情報などを踏まえて対象となる晩期合併症の分類と評価、CCS の層別化に用いるリスク分類等について検討するとともに、広報・支援活動の原案を作成する。最終年度には、対象を JCCG 登録患者に拡大することを検討し、全国的な小児がん長期フォローアップセンターとしての活動を開始する計画である。

### 1) 長期フォローアップの本邦における適切なあり方の検討

旧松本班における CCS 実態調査を踏まえ、長期フォローアップに関連する基本的な方針や方法等を作成する。これには CCS 登録の対象者（原疾患、発症年齢等）、晩期合併症の分類と評価、CCS の層別化に用いるリスク分類、CCS から収集する情報（健

康状態、トランジション、社会的状況など）、CCS に提供する情報の内容（治療サマリやリスクに応じたフォローアップのガイドラインなど）、CCS 支援活動などが含まれる。また、長期フォローアップの一つのあり方として、人間ドックの応用について実現可能性を探る。

### 2) データセンターの設立とオンラインネットワークの構築

国立成育医療研究センター内に長期フォローアップのためのデータセンターを設立し、CCS の登録、フォローアップ情報の収集、データベース管理、データ集計や提供用の資料作成等、各プロセスや業務の手順書作成の業務を行う。

オンラインシステムとしては、米国 Vanderbilt 大学開発の REDCap を実装し、情報収集・発信の基盤とする。これと併せて、他の研究データベースとのインターフェイスの方法、実名でフォローを行うためのセキュリティのあり方、スマートフォンによる臨床情報収集の方法、アンケート機能や SNS 機能、電子署名システムなどについて具体的に検討し、旧松本班で作成した「小児がん長期フォローアップ計画策定システム」と連携可能な CCS 個人向けアプリの改定を含め、可能なものからシステムに搭載していく。

### 3) TCCSG や JCCG との協働

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との連携で、長期フォローアップ関連の研究を実施する。

#### 4) 晩期合併症診療ネットワークの構築

CCS の晩期合併症診療には小児がん晩期合併症の専門知識をもった人材の育成や診療ネットワーク構築が重要である。専門的診療を要する高リスクコホート診療ネットワーク、特に循環器や内分泌領域での小児-成人医療間のフォローアップ、合併症診療連携と、総合的診療を要する AYA 診療や成人のがんサバイバー外来との連携ならびに移行(トランジション)連携、外科的フォローアップ連携を構築する。

(倫理面への配慮)

TCCSG コホート研究計画書 ver1.1 を作成し、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会に変更申請し承認を得た(受付番号 2317, 2020 年 7 月 6 日承認)。また、同コホートを活用した「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」に関して、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得た(受付番号 2020-321, 2021 年 2 月 19 日承認)。

### C. 研究結果

#### 1) 長期フォローアップの本邦における適切なあり方の検討

##### ① TCCSG コホート研究と長期フォローアップセンター構築

情報交換のインフラとなるオンライン

CCS サポートシステムの構築を行い、情報セキュリティの強化を行った。そのうえで、このオンラインシステムを利用して TCCSG (東京小児がん研究グループ) コホート研究と、同システムを用いた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を遂行した。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、かつ双方向性コミュニケーションを可能とする体制を構築した。

TCCSG コホート研究計画書 ver1.1 を作成し、国立成育医療研究センターの倫理審査および TCCSG 参加施設の施設倫理審査承認を得て、2020 年 12 月 18 日から実際に参加希望者によるウェブ登録を開始した。2023 年 3 月 12 日時点で、13 件の登録施設から 123 件(前年度+16 件)の研究参加者登録があった。

さらに、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。

また、固形腫瘍観察研究において EDC 長期合併症項目を決定した。これらの長期フォローアップの項目について、セントジュード小児病院の Hudson 先生

らと10回以上のWEBカンファレンスを行った。セントジュード小児病院とのシステムの比較を行い、REDCapシステムに疾患横断的な収集項目案を実装した。

## ② 人間ドック導入の可能性の検討

聖路加大学病院、大阪国際がんセンターで行っているCCS用人間ドックに関して、現状と課題を抽出した。

聖路加大学病院では、2015年から2018年までにドックを受診した40例の小児がん経験者および15例の同胞について、(受診時年齢中央値27歳)解析を行った。コントロールである同胞と比較して小児がん経験者では代謝異常、肝機能異常、腎機能異常、内分泌異常、認知機能障害、歯科・眼科・耳鼻科的異常などを多く認めた。小児がん経験者の多くは何らかの晩期合併症を有しており、人間ドックを用いることで効率的に評価できることが示唆された。

これまでは聖路加国際病院で治療されてきた小児がん経験者のみを対象としていたが2021年2月より聖路加国際病院以外の施設で治療が行われた小児がん経験者も対象に含めており登録症例の集積を進めていくことで、本邦における小児がん経験者の晩期合併症の頻度および重症度の評価が可能になると考えられた。

大阪国際がんセンター成人病ドックでは、がんセンター併設任意型ドックを行っている。成人病ドック受診者のうちがんの既往を有するがんサバイバー321名(男性191名、女性130名)を対象に解析した。晩期合併症としてがんの既往

を有さない受診者と比較して、貧血、血圧低値、脂質低下、低体重の傾向を認めた。しかし、晩期心毒性の指標である負荷心電図ならびに心エコー検査はそれぞれ11.4%ならびに31.5%で異常所見を呈したが有意差は認めなかった。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。

一般の健診や人間ドックを活用しがんサバイバードックシステムが整備されることで、がんサバイバーに対する長期フォローアップケアが進むことが期待されるが、フォローアップ項目の選択、経済的な問題など解決すべき課題は多い。

## 2) データセンターの設立とオンラインネットワークの構築

### ① RED Capを用いたネットワークの構築

小児がん経験者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開設するとともに、情報交換のインフラとなるオンラインCCSサポートシステムの構築を行なった。

長期フォローアップのオンラインシステムのモデルとして、REDCapをTCCSGコホート研究で本格的に稼働させるよう整備した。2021年8月に参加者に対する健康状態調査を行い、2022年冬の調査では感染/予防接種の調査を行った。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。

### ③ 患者向けスマートフォンアプリの開発と冊子の作成

旧松本班で作成した「小児がん長期フォローアップ計画策定システム」と連携可能なCCS個人向けアプリ「follow up」を改定した。具体的には、1)各医療機関が作成する「治療のまとめ」へ記載した抗がん剤と放射線の情報について、「治療のまとめ」情報からQRコードを作成・表示する仕組みを開発 2)小児がん患者・経験者自身のスマートフォンで作成されたQRコードを読み取り、小児がん経験者向けアプリ「follow up」内に「治療のまとめ」情報を展開・保存する仕組みを開発 3)保存された「治療のまとめ」情報を用いて、小児がん経験者向けアプリ「follow up」上でフォローアップ計画が作成できることの確認と各種動作の検証支援を行なった。今後、CCSに実際に使用していただき、改良を重ねる計画である。

旧松本班のインタビュー調査で得られた小児がん経験者の体験談をもとに、改めてサバイバーに同意を得た上で、リーフレット「未来へ向かう私たちの参考書—小児がん経験者の体験談」を印刷し、小児がん拠点病院を中心に配布した。さらに成育のHPにも掲載することで、普及を図ることとした。個人の体験談であるた

め、個人情報に十分配慮し、個人が特定できないように改定した。

## 3) TCCSG や JCCG との協働

### ① TCCSG コホート研究 (前述)

TCCSG コホート研究を小児がん長期フォローアップの一つのモデルとした。TCCSG 長期フォローアップ委員会での討議を経て、参加希望者自身による WEB 登録方式に修正した TCCSG コホート研究計画書 ver1.1 を作成した。国立成育医療研究センターの倫理審査および TCCSG 参加施設の施設倫理審査承認を得て、2020年12月18日から実際に参加希望者によるウェブ登録を開始した。2023年3月末現在で、参加施設は13施設、参加登録者は123例となっている。

### ② JCCG との連携

長期フォローアップが問題となるLCHは、疾患モデルとして最適であると考えられた。小児がん患者共通の調査項目に加え、疾患特有の多種多様な不可逆性病変の内容と発症頻度、およびその発症リスク因子解明を目的とする調査項目を含め、フォローアップデータを長期にフォローロスなく収集し、同時に内科系の診療科や多職種と連携して患者支援へとつなげていく方法を検討する計画である。本分担研究で構築したEDC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を立ち上げた。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してい

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。

#### 4) 晩期合併症診療ネットワークの構築

##### ① 晩期合併症ネットワークの作成

日本小児内分泌学会 CCS 委員会と協同して、「小児がん内分泌診療の手引き」を出版した。日本小児内分泌学会と連携して、REDCap システムに、疾患横断的な内分泌学的な収集項目案を作成した。

内分泌障害は、半数以上の小児がん経験者 (CCS) で認める代表的な晩期合併症である。その中で本年度は、造血幹細胞萎縮関連部分脂肪萎縮症に着目し、その実態解明に向けた取り組みを行った。日本小児内分泌学会の評議員 171 名を対象に調査を行い、33 症例が把握された

##### ③ CCS トランジションのモデル作成

移行期にある CCS に対し成人医療のなかで包括的なケアを提供できる体制を整備した。具体的には、国立国際病院内に、国立成育医療研究センター (NCCHD) からの CCS トランジションの受け入れ体制を整備し、症例検討を行った。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。成人医療側からみた CCS のトランジションにおける具体的な問題点を抽出し、円滑なトランジションのために解決すべき問題点を抽出した。トリアージを行う窓口診療科の必要性、心理社会的視点の欠如、生殖医療に関する成人診療科からの患者教育の必要性な

どが明らかになった。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

今回の REDCap を用いた TCCSG コホート研究は長期フォローアップに有用なモデルとなりうると考えられ、実際に双方向性の情報のやり取りに関して成功している。TCCSG コホートのシステムを発展、導入することで、JCCG との協働や、我が国の長期フォローアップ体制構築に役立てることができると考えられた。また、疾患モデルとして、LCH をモデルとすることで、他疾患への応用も可能になるものと考えられた。また、双方向性の情報伝達に関しては、スマートフォンアプリの活用は患者からの情報を得るばかりでなく、双方向性の情報交換の手法として有用であると考えられた。本研究にて開発したアプリを、実際の CCS に用いて、より使い勝手の良いシステムに改修することを考えている。

今回の研究で、国立国際と成育間で移行期医療のモデルを作成したが、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と考えられた。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り、今後の体制整備が求められる。

人間ドックや検診システムを活用する

ことで、CCS の晩期合併症を効率的に発見できることが明らかになった。しかし、小児がんの場合、20 歳未満では小児慢性特定疾病として、医療費助成を受けることができているものが、20 歳を超えると同時に医療費助成を失うという経済的な側面が大きい。およそ全ての小児がん経験者は、定期的な診療による晩期合併症の管理を行うべきであるとされているにもかかわらず、日本の医療情勢は小児がん経験者の成人移行に対して厳しい。せめて、フォローアップを行うための小児がん経験者に特化した、人間ドック助成などの公的補助が得られるような社会の仕組みが求められる。

各種学会との連携は、長期フォローアップを考える上で、大きな課題である。特に内分泌と循環器に関しては、それぞれの専門学会（小児学会と成人学会を含む）と連携することで、シームレスな移行を実現しなければならない。その場合、小児科と成人診療科との長期フォローアップ診療に対する温度差にも注意する必要があると考えられた。

## E. 結論

長期フォローアップセンターの基礎を構築し、TCCSG コホートをモデルとして、WEB ベースの運用を開始し、双方向性の情報提供に成功した。疾患モデルとして、JCCG と共同して LCH-12-LTFU 研究を立ち上げ、データセンター支援を行った。長期フォローアップに対する疾患横断的な収集項目案については、セントジュード小児病院の専門家と協議を重ね決定した。また、患者向けの双方向性ツ

ルとして、スマートフォンアプリを開発した。人間ドックや検診システムを活用することで、CCS の晩期合併症を効率的に発見できると考えられたが、経済的な課題があった。日本小児内分泌学会など各種学会や JCCG の各種委員会との連携も重要であると考えられた。循環器、内分泌など長期合併症に対する成人施設との連携に関しては、トリアージを行う窓口診療科の必要性、心理社会的視点の欠如、生殖医療に関する成人診療科からの患者教育などが必要であると考えられた。成人診療科側からのアプローチとして、漫然とガイドラインに記載された検査を実施するのではなく、成人診療の視点でアセスメントし、必要に応じて検査や治療を最適化し、改めて患者教育を行うことが重要と考えられた。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

別添

### 2. 学会発表

別添

## ④ 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