

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）における REDCap を利用したウェブ小児がん長期フォローアップ(FU)体制を構築し、参加小児がん経験者に対して定期的にウェブ上で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、1) 新規診断例を対象とした心筋障害バイオマーカー研究の参加者をリクルートし情報収集を行う、2) 治療終了例を対象とした TCCSG 早期心筋障害研究を多施設共同で実施する。③AYA 支援：1) サルコペニア研究の参加者をリクルートし情報収集を行う、2) 成人移行医療支援モデル構築のため、移行困難例の国立国政への移行に関し成育国際合同カンファレンスで問題点を検討する。

**A. 研究目的**

① TCCSG コホート研究

首都圏と関東の 60 余施設が参加する東京小児がん研究グループ（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い、ウェブ上で定期健康調査に参加する TCCSG コホート研究を実施する。

② 早期心筋障害評価研究

抗がん剤早期心筋障害の評価のため、1) 6NC 心筋障害バイオマーカー研究（新規診断例対象）と、2) TCCSG 早期心筋障害研究（治療終了例対象）を実施する。

③ 思春期・若年成人（AYA）支援

1) サルコペニア研究（AYA 患者対象）、

2) 国立国際医療研究センター(NCGM)と共同で成人移行困難例の移行実施と課題検討、移行モデル作成を行う

**1) 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ー倫理審査承認（PI：清谷知賀子、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、運用マニュアルを整

備して、令和2年12月18日から登録受付を開始した。令和5年迄3年連続ウェブ上で定期健康調査を継続中である。

## ② 早期心筋障害評価研究

a. 心筋障害バイオマーカー研究（新規診断例対象の多施設共同前向き研究。PI 岩田慎太郎）（国立がん研究センター中央病院中央一括審査。成育課題番号2022-165、変更申請承認2023/12/11）。新規診断例をリクルートし、治療開始前、DOX換算累積投与量200mg/m<sup>2</sup>、300mg/m<sup>2</sup>、治療終了時、3か月後、6か月後に、研究採血を含む心臓バイオマーカー検査と心機能検査等を実施する。

b. TCCSG早期心筋障害評価研究（治療終了者対象の観察研究。PI 清谷知賀子）（成育中央一括審査 課題番号2022-099, 2022/10/7承認）TCCSGの多施設共同研究として従来の心筋障害の指標であるEF 50%(53%), ΔEF 10%に加え、小児では評価がされていない心筋ストレイン(GLS)値を小児がん経験者で評価する研究を実施する。施設間差異をなくすため、施設実施の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 AYA支援

a. サルコペニア研究（PI 岩田慎太郎。国立がん研究センター中央病院中央一括審査。国立成育医療研究センター課題番号2021-248, 変更申請

2024/2/1、変更申請承認

2024/2/16)。治療終了時のAYA患者の筋肉量・運動機能と心理評価を実施し、サルコペニアが心理面に与える影響を解析する。

b. 移行困難例の移行支援実施と課題検討  
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、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、バイオマーカー研究では説明同意に基づき前向きに検体採取と心機能評価を実施し、解析ではStudy IDを用いる。TCCSG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。

成人移行支援は、サルコペニア研究では文書同意を得て運動機能評価と心理評価を実施し、解析はStudy IDを用いて行う。移行困難例の移行支援では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。

## 2) 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、2022年12月、2023年8月に、参加者へのウェブ健康調査を実施した。

2023年8月の健康調査では、参加登録 161 例中、メール不達 6 例で、有効回答は 75 例 (46.6%) だった。有効回答例の診断時年齢中央値 6 歳 (0-19 歳)、調査時年齢中央値 20.3 歳 (2-44 歳) で、原疾患は血液腫瘍 44, 固形腫瘍 17, 脳腫瘍 13 で、52 例 (69.3%) が少なくとも 1 つ以上の軽症合併症、9 例 (12.0%) 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。晩期合併症数は平均 2 例 (0-12) で、頻度の高い合併症は内分泌合併症、眼科合併症、疲労で、3 例で二次性新生物が認められた。K6 による心理評価では、有合併症者 (3/7 例) は無合併症 (14/48 例) よりスコアが悪い傾向があった。

2022年に実施した健康調査と

COVID-19 調査、予防接種調査の結果はウェブサイト上に掲載して参加者に情報還元するとともに、2023年の小児血液・がん学会にて報告した。

TCCSG コホート研究は、2023年12月末現在で、参加施設 14 施設、登録者は 153 例である。

### ② 早期心筋障害評価研究

a. 心筋障害バイオマーカー研究（新規診断例対象）。施設長の変更申請承認を得て、院内ラボと採血・保存体制を整え、2024年3月より登録を開始した。

b. TCCSG 早期心筋障害評価研究（治療終了例対象）。REDCap 上での情報収集のシステムを整備し多施設共同で研究を開始した、これまで検査待ち症例含む 18 例の登録を得ている。

### ③ AYA 支援

#### a. サルコペニア研究

変更申請の承認を得て、検査機器を準備し、患者リクルートを開始した。

#### b. 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 NCGM-NCCHD 合同移行カンファレンスを実施し移行困難例 20 数例（に対応した）。

## 3) 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。

サルコペニア研究では、がん治療に伴うサルコペニアの身体と心理に及ぼす影響を評価して、治療中からの改善策につなげうる。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。

#### 4) 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。抗がん剤による早期心筋障害評価研究（バイオマーカーによる前向き研究とTCCSGでの観察研究）を開始した。AYA支援の一環として、がん治療によるサルコペニアと身体機能・心理的影響を調査する研究への登録を開始した。NCGMと協働で移行困難例の移行モデル作成し実践した。

#### 5) 健康危険情報

該当しない

#### 6) 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ン併用治療 (日本小児血液・がん学会雑誌 日本小児血液・がん学会雑誌 vol. 60(1): 15–19, 2023.
- 2) 日本小児科学会 移行期医療における疾患別ガイド「悪性新生物 中枢神経腫瘍」(文責 清谷知賀子) [20240318\\_GL068.pdf](https://www.ipeds.or.jp/20240318_GL068.pdf) (ipeds.or.jp) 2024.3.18 掲載

##### 2. 学会発表

- 1) 小児がん長期フォローアップ研究 システムの構築と運用: TCCSG Cohort study. 清谷 知賀子, 福島 紘子, 寺田 和樹, 西村 聡, 大熊 啓嗣, 前田 美穂, 富澤 大輔, 康 勝好. 第 61 回日本癌治療学会学術集会抄録集 61 回 Page O70-6 (2023.10). (口演). 2023. 10. 21 福岡
- 2) 術後機能や QOL が小児・AYA 世代悪性骨腫瘍 サバイバーのスポーツ活動に及ぼす影響. 福島俊, 岩田慎太郎, 大木麻実, 米本司, 根津悠, 浅野尚文, 中山ロバート, 小林 寛, 清谷知賀子, 川井章. 日整会誌(J. Jpn. Orthop. Assoc.)97( 2 )2023. (口演)
- 3) ここまでできる！小児がん治療における機能温存の試み. 小児がん治療における口

- 腔合併症. 金沢英恵, 工藤みふね, 小美濃千鶴, 世川晶子, 高橋奈津子, 清谷知賀子, 五十川伸崇, 馬場祥行. 日本癌治療学会学術集会抄録集 61 回 Page CCWS4-3(2023.10) (口演)
- 4) 難治性オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群 (OMS) に対し Rituximab 治療を行った 3 例. 豊原美環子, 清谷知賀子, 森田麻莉, 安江志保, 山田悠司, 出口隆生, 宮寄治, 義岡孝子, 米田光宏, 松本公一. 第 65 回日本小児血液・がん学会 学術集会. 札幌 (口演)
- 5) 化学療法中に小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群を発症した腎芽腫の一例. 安江志保, 清谷知賀子, 山田悠司, 牛腸義宏, 坂口大俊, 井口晶裕, 塩田曜子, 寺島慶太, 富澤大輔, 葛西健人, 庄司健介, 渡邊栄一郎, 米田光宏, 松本公一. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 東京 (ポスター)
- 6) ウェブアンケートを用いた小児がんサバイバーにおける長期併存症の評価: TCCSG 研究. 福島紘子, 森尚子, 寺田和樹, 加藤美和, 加藤陽子, 富澤大輔, 康勝好, 清谷知賀子, TCCSG. 第 65 回小児血液・がん学会学術集会. 2023.10 札幌 (口演)
- 7) 小児がん経験者の COVID-19 罹患およびワクチン接種に関するアンケート調査: 東京小児がん研究グループ研究. 松井俊大, 寺田和樹, 福島紘子, 富澤大輔, 康勝好, 清谷知賀子. 第 65 回小児血液・がん学会学術集会. 2023.10 札幌 (口演)
- 8) 小児がん経験者における治療後の予防接種に関するアンケート調査: 東京小児がん研究グループ研究. 松井俊大, 富澤大輔, 康勝好, 清谷知賀子. 第 65 回小児血液・がん学会学術集会. 2023.10 札幌 (ポスター)
- 9)
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 7) 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