

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

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、153 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、18 名の患者の参加同意を取得した。今後の全国展開に向けて、TCCSG における研究が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二次調査が実施され、90%を超えるデータが入力された。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

B. 研究方法

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。さらには早期心筋障害を統一的に評価するための信金ストレイン評価を導入する。

JCCG においては全国規模で大規模観察研究参加患者の二次登録を実施する。

(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。

JCCG 大規模観察研究においては、フォローアップ研究への参加は書面の同意を取得し、現状調査についてはアウトアウットの原則で実施する

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、153 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、2024 年 2 月末時点で 18 名の患者の参加同意を取得した。JCCG においては大規模観察研究が開始され、全国で 2 万名

を超える患者の二次登録が行われた。これは一次登録の患者の 90%以上の登録率であり、大きな成果を挙げた。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

TCCSG 研究においては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二次登録が行われた。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。JCCG の大規模観察研究も一次登録患者の 90%以上の二次登録が行われ、大きな成果を挙げた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyamoto S, Urayama KY, Arakawa Y, Koh K, Yuza Y, Hasegawa D, Taneyama Y, Noguchi Y, Yanagimachi M, Inukai T, Ota S, Takahashi H, Keino D,

- Toyama D, Takita J, Tomizawa D, Morio T, Koike K, Moriwaki K, Sato Y, Fujimura J, Morita D, Sekinaka Y, Nakamura K, Sakashita K, Goto H, Manabe A, Takagi M. Rare TCF3 variants associated with pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2024;41(1):81-87.
2. Amano H, Uchida H, Harada K, Narita A, Fumino S, Yamada Y, Kumano S, Abe M, Ishigaki T, Sakairi M, Shiota C, Tainaka T, Sumida W, Yokota K, Makita S, Karakawa S, Mitani Y, Matsumoto S, Tomioka Y, Muramatsu H, Nishio N, Osawa T, Taguri M, Koh K, Tajiri T, Kato M, Matsumoto K, Takahashi Y, Hinoki A. Scoring system for diagnosis and pretreatment risk assessment of neuroblastoma using urinary biomarker combinations. *Cancer Sci*. 2024 Feb 27. doi: 10.1111/cas.16116. Online ahead of print.
3. Sato T, Yoshida K, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Saiki R, Ojima M, Ochi Y, Mizuno S, Yoshihara M, Uechi T, Kenmochi N, Tanaka S, Matsubayashi J, Kisai K, Kudo K, Yuzawa K, Takahashi Y, Tanaka T, Yamamoto Y, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hama A, Hasegawa D, Sato A, Koh K, Karakawa S, Kobayashi M, Hara J, Taneyama Y, Imai C, Hasegawa D, Fujita N, Yoshitomi M, Iwamoto S, Yamato G, Saida S, Kiyokawa N, Deguchi T, Ito M, Matsuo H, Adachi S Prof, Hayashi Y, Taga T, Moriya Saito A, Horibe K, Watanabe K, Tomizawa D, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. *Blood*. 2024 Mar 21: blood.2023022247. doi: 10.1182/blood.2023022247. Online ahead of print.
4. Yanagi M, Mori M, Honda M, Mitani Y, Seki M, Fukuoka K, Oshima K, Arakawa Y, Koh K. Nelarabine-containing salvage therapy and conditioning regimen in transplants for pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Int J Hematol*. 2024 Mar;119(3):327-333.
5. Kubota H, Arakawa Y, Mizushima Y, Irikura T, Watakabe M, Ishikawa T, Kaneko R, Honda M, Mitani Y, Fukuoka K, Mori M, Oshima K, Koh K. Efficacy of off-the-shelf bone marrow mesenchymal stem cells for pediatric steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood Cell Ther*. 2023 Dec 15;7(1):1-9.
6. Miyamoto S, Urayama KY, Arakawa Y, Koh K, Yuza Y, Hasegawa D, Taneyama Y, Noguchi Y, Yanagimachi M,

- Inukai T, Ota S, Takahashi H, Keino D, Toyama D, Takita J, Tomizawa D, Morio T, Koike K, Moriwaki K, Sato Y, Fujimura J, Morita D, Sekinaka Y, Nakamura K, Sakashita K, Goto H, Manabe A, Takagi M. Rare TCF3 variants associated with pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2024;41(1):81-87.
7. Tomizawa D, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto SI, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Moriya Saito A, Horibe K, Taga T, Tanaka S, Adachi S. High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2024 Jan;38(1):202-206.
8. Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Jeon S, Chiang CWK, Dewan AT, De Smith AJ, Imamura T, Okamoto Y, Saito AM, Deguchi T, Kubo M, Tanaka Y, Ayukawa Y, Hori T, Ohki K, Kiyokawa N, Inukai T, Arakawa Y, Mori M, Hasegawa D, Tomizawa D, Fukushima H, Yuza Y, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Goto H, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Nakamura K, Moriwaki K, Sekinaka Y, Morita D, Hirabayashi S, Hosoya Y, Yoshimoto Y, Yoshihara H, Ozawa M, Kobayashi S, Morisaki N, Gyeltshen T, Takahashi O, Okada Y, Matsuda M, Tanaka T, Inazawa J, Takita J, Ishida Y, Ohara A, Metayer C, Wiemels JL, Ma X, Mizutani S, Koh K, Momozawa Y, Horibe K, Matsuda F, Kato M, Manabe A, Urayama KY. Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Haematologica.* 2023 Oct 26. doi: 10.3324/haematol.2023.282914. Online ahead of print.
9. Nishimura A, Yokoyama K, Naruto T, Yamagishi C, Imamura T, Nakazono H, Kimura S, Ito M, Sagisaka M, Tanaka Y, Piao J, Namikawa Y, Yanagimachi M, Isoda T, Kanai A, Matsui H, Isobe T, Sato-Otsubo A, Higuchi N, Takada A, Okuno H, Saito S, Karakawa S, Kobayashi S, Hasegawa D, Fujisaki H, Hasegawa D, Koike K, Koike T, Rai S, Umeda K, Sano H, Sekinaka Y, Ogawa A, Kinoshita A, Shiba N, Miki M, Kimura F, Nakayama H, Nakazawa Y, Taga T, Taki T, Adachi S, Manabe A, Koh K, Ishida Y, Takita J, Ishikawa F, Goto H, Morio T, Mizutani S, Tojo A, Takagi M. Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia as a distinct leukemia type. *Sci Adv.* 2023 Dec 15;9(50):eadj4407. doi: 10.1126/sciadv.adj4407. Epub 2023 Dec 13.

10. Aoyama S, Fukuoka K, Kubota H, Narita K, Kudo K, Mitani Y, Oshima K, Mori M, Arakawa Y, Ichimura K, Terui K, Tanami Y, Kawashima H, Nakazawa A, Niitsu T, Takahashi Y, Koh K. Early chemotherapeutic intervention to avoid thyroidectomy in pediatric Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement accompanying tracheal stenosis: a report of two cases. *Int J Hematol.* 2024 Jan;119(1):99-103.
11. Fukuoka K, Kurihara J, Shofuda T, Kagawa N, Yamasaki K, Ando R, Ishida J, Kanamori M, Kawamura A, Park YS, Kiyotani C, Akai T, Keino D, Miyairi Y, Sasaki A, Hirato J, Inoue T, Nakazawa A, Koh K, Nishikawa R, Date I, Nagane M, Ichimura K, Kanemura Y. Subtyping of Group 3/4 medulloblastoma as a potential prognostic biomarker among patients treated with reduced dose of craniospinal irradiation: a Japanese Pediatric Molecular Neuro-Oncology Group study. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 Sep 25;11(1):153.
12. Ishida H, Tsujimoto SI, Hasegawa D, Sakaguchi H, Yamamoto S, Yanagimachi M, Koh K, Watanabe A, Hama A, Cho Y, Watanabe K, Noguchi M, Takeuchi M, Takita J, Washio K, Kato K, Koike T, Hashii Y, Tabuchi K, Hino M, Atsuta Y, Okamoto Y. Optimizing transplantation procedures through identification of prognostic factors in second remission for children with acute myeloid leukemia with no prior history of transplant. *Haematologica.* 2024 Jan 1;109(1):312-317.
13. Honda M, Fukuoka K, Tanami Y, Kurihara J, Koh K. Bevacizumab for the early clinical progression of diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr Int.* 2023 ;65(1):e15575. doi: 10.1111/ped.15575.
14. Sato A, Hatta Y, Imai C, Oshima K, Okamoto Y, Deguchi T, Hashii Y, Fukushima T, Hori T, Kiyokawa N, Kato M, Saito S, Anami K, Sakamoto T, Kosaka Y, Suenobu S, Imamura T, Kada A, Saito AM, Manabe A, Kiyoi H, Matsumura I, Koh K, Watanabe A, Miyazaki Y, Horibe K. Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults (ALL-T11): a nationwide, multicenter, phase 2 trial including randomisation in the very high-risk group. *Lancet Haematol.* 2023 ;10(6):e419-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00072-8. Epub 2023 May 8.
15. Irikura T, Fukuoka K, Nakazawa

- A, Ichimura K, Kurihara J, Koh K. Molecular characterization of long-term survivors of metastatic medulloblastoma treated with reduced-dose craniospinal irradiation. *Childs Nerv Syst.* 2023 ;39(9):2505-2507.
16. Imai C, Sato A, Hiwatari M, Shimomura Y, Hori T, Suenobu S, Imamura T, Hara J, Hasegawa D, Takahashi H, Moriya K, Katayama S, Tomizawa D, Moritake H, Taga T, Horibe K, Koh K, Manabe A, Okamoto Y. Outcomes following induction failure in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2023 ;118(1):99-106.
17. Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogata-Kawata H, Kawai T, Ishiwata K, Sakamoto M, Okamura K, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Imamura T, Hasegawa D, Inoue A, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Kiyokawa N, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. Prevalence of pathogenic variants in cancer-predisposing genes in second cancer after childhood solid cancers. *Cancer Med.* 2023 ;12(10):11264-11273
18. Fukuoka K, Nakazawa A, Hirato J, Nobusawa S, Itabashi T, Arakawa Y, Mori M, Matsushita Y, Honda S, Tanami Y, Ichimura K, Kurihara J, Koh K. An infantile pineal embryonal tumor showing pathological features of a CNS ganglioneuroblastoma and the methylation profiling of an atypical teratoid/rhabdoid tumor and SMARCA4 mutation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023 ;82(7):664-667.
19. 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.* 2023 ;29(4):482-489.
20. 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 ;201(4):747-756.

21. 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.

22. 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 ;118(1):107-118.

23. 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.

24. 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.

25. 康 勝好 【子どもの検査値の判断に迷ったら】(12章)腫瘍マーカー 検査の種類と原理・読み取り方とその限界 *小児科* 2023 ; 4 (13) : 1670-1675

26. 坂田 慎一郎, 大嶋 宏一, 森 麻希子, 荒川 ゆうき, 水島 喜隆, 金子 綾太, 石川 貴大, 入倉 朋也, 本田 護, 窪田 博仁, 三谷 友一, 福岡 講平, 生田 稔, 別府 武, 康 勝好 造血幹細胞移植後に舌癌を発症した Fanconi anemia の 2 例 *埼玉小児医療センター医学誌* 2023 ; 40 : 15-20

27. 渡壁 麻依, 荒川 ゆうき, 入倉 朋也, 井上 恭兵, 富田 理, 本田 護, 三谷 友一, 森 麻希子, 福岡 講平, 大嶋 宏一, 渡辺 温子, 田中 竜平, 康 勝好 小児再発・難治 B 細胞性急性リンパ性白血病における Blinatumomab 使用例の検討 *日本小児血液・がん学会雑誌* 2023 : 620(3) : 260-265

2. 学会発表

H. 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