

「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

小児がん経験者の移行期医療は、小児期発症疾患を有する患者の中でも、合併症のデパートとすら言われ、最も困難な部類に属している。長期フォローアップの目的は、小児がん経験者の自立にある。本研究にて小児がん経験者のデータを系統的かつ一元的に集積するための全国規模の情報インフラである「長期フォローアップセンター」を構築することができ、小児がん経験者の自立を支援することが期待される。今後は、これらのデータ収集を基本に、前向き研究につなげ、欧米にあるような長期フォローアップのシステム構築を行う計画である。疾患モデルとして LCH 研究、システムのモデルとして TCCG コホート研究、造血細胞移植の移行期モデル研究等を推進し、日本として望ましい体制作りを考察する。最終的には、小児がん経験者は、成人診療科に移行するのがベストであると考えられるため、小児・AYA 世代がんサバイバー 長期フォローアップメソッド の作成等を通じて、長期フォローアップの担い手となる開業医や成人診療科との緊密な連携を進める。小児血液腫瘍医は、小児がん患者に対して、診断初期からの移行期医療を見すえた対応を行うべきである。また、自立を支えるための CCS の経済的な支援、及び医療者側の経済的不採算性が課題として残っていると考えられた。

A. 研究目的

小児がんは疾患克服後の余命が長いいため、CCS のもつ問題点を正確に把握したうえで、晩期合併症の予防、早期発見、合併症発症後の適切な管理を行うための体制が必要となる。旧長期フォローアップ松本班（R2～4 年度）では、本邦における同様の体制の基盤となる長期フォローアップセンターを国立成育医療研究センターに設立し、CCS との情報収集・発信の基盤となる

オンラインネットワークを構築した。さらに、人間ドックの CCS に対する応用の可能性の検討、患者向けツールの開発などを行った。

本研究では旧研究班で構築したシステムと、2022 年度に JCCG で行われた CCS を対象とする後向き観察研究（AMED）の成果をふまえて、CCS を対象とする前向きの登録研究を実施することを目指す。そのために、同意取得のあり方、個人情報の取り扱い等について専門家と検討を行い、オンラ

インターネットワークの情報セキュリティ体制の強化を図るとともに、CCS 向けのフォローアップツールの改良を行い、CCS 本人や家族から直接情報を収集するシステムを実装する。加えて、小児がんの長期フォローアップ (LTFU) の本邦における適切なあり方を検討し、エビデンスに基づいたリスク分類や実践的なフォローアップガイド作成を行い、LTFU の担い手である開業医、成人診療科との連携を進める。また、先行している成人分野での造血細胞移植の長期フォローアップやゲノムデータベースとの連携の可能性を模索する。これらの取り組みを通して、欧米同様の CCS サポートシステムを本邦にて運用することを目的とする。

B. 研究方法

1) LTFU 前向き研究

旧研究班により国立成育医療研究センター内に設置された LTFU センターについて、具体的な活動内容を規定するとともに、CCS オンラインサポートシステムのセキュリティを一層強化して標準業務手順書を作成する。同時に JCCG の前向き研究の実施に備えて、同意取得の手順や情報収集における個人情報の保護のあり方、リスク分類案の作成、CCS に提供すべき情報の策定などを 2 年度までに行う。2 年目以降には JCCG 大規模後向き研究で作成された施設ごとの CCS リストを利用して、改めて研究参加や実名フォローアップの同意を取得し、構築したオンラインシステムや方法論を応用して前向きのフォローアップ研究の計画立案、登録、情報収集を 2 年度までに開始する。また、CCS との双方向性の情報授受に関しては、RedCap を

用いて最終年度までにシステム実装を行う。

2) 実践的 LTFU ガイドの作成とツールのブラッシュアップ

フォローアップレベルが高くない CCS の LTFU には開業医の果たす役割が大きく、大学病院とは異なり専門医に送るタイミングが重要となる。現在ある LTFU ガイドラインは網羅的な情報の集積であり、実践的な LTFU の入門書的作用を果たすものではない。初年度は、開業医として LTFU を実践することの課題を検討し、最終年度までに実践的なフォローアップメソッドの作成を行う。

LTFU に対するツールは、治療のまとめと旧研究班で作成・改訂した携帯アプリがある。本研究では初年度からの CCS に対する実証研究を行い、LTFU 情報の充実を図り、最終年度までにアプリのバージョンアップを行い、その普及に努める。

3) 造血細胞移植後の LTFU プログラムやゲノムデータベースとの連携

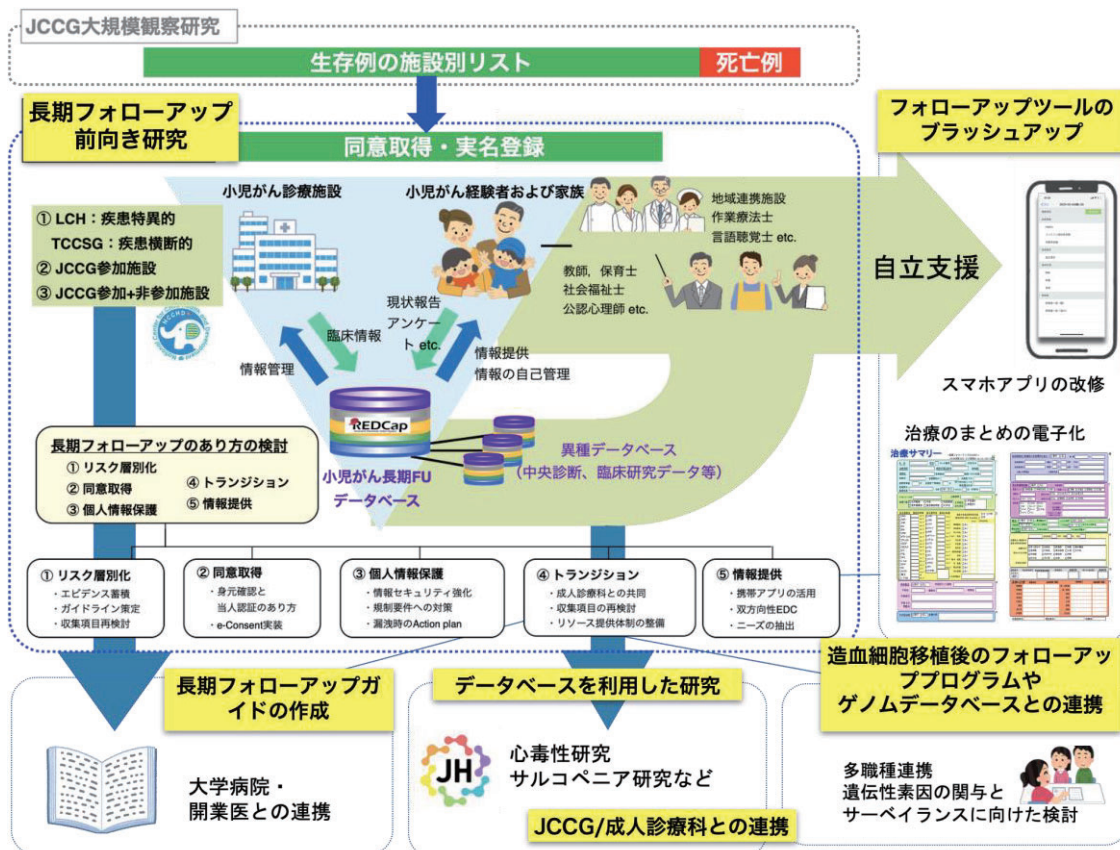
先行する造血細胞移植後の LTFU (HSCT-LTFU) をモデルとして、小児がん診療後の LTFU の在り方と連携を考える。虎ノ門病院では、多職種連携の総合的・長期的なサポート体制を確立し、HSCT 後フォローアップを運用している。小児がん患者も、HSCT-LTFU の仕組みに流すことは合理的であり、LTFU の共通課題などを協議し、実践的・包括的な診療体制を模索する。初年度に課題を抽出し、2 年度以降に連携の実践と全国展開を考慮する。また、CCS の背景にある遺伝性腫瘍と、そのサーベ

イランスに向けた検討を行うために、ゲノムデータベースとの連携も検討する。

4) データベースを活用した研究による成人診療科との連携

JH で行っていた心筋障害やサルコペニア研究等に関して、本研究班で継続し2年目までにエビデンス創出を行う。小児抗がん剤性心不全の早期診断や心筋障害重症度の判断に資する心筋バイオマーカーの同定を目指す前向き臨床研究、移植後脂肪萎縮症に対する全国調査などを行い、

最終年度までに成人期移行支援の必要性や判断基準を明らかにする。また、CCS におけるサルコペニアについては、骨格筋量、歩行速度、筋力を基準とした国際的診断基準による CCS のサルコペニアの評価を行い、患者の ADL や予後への影響を検討する。また、旧研究班で開始していた疾患モデル (LCH-LTFU 研究) や TCCSG を対象とする循環器合併症研究など LTFU 体制の実装研究もひき続いて行い、最終年度までに結果を公表する。



C. 研究結果

1) LTFU 前向き研究

① 研究計画書・標準業務手順書の作成

St. Jude 小児研究病院と共同で選定した

日本独自の長期フォローアップ収集項目を基にして、現在登録中の日本小児がん研究グループ (JCCG) 大規模観察研究 (コホート研究) の収集項目は策定された。JCCG 大規模観察研究には現在 28,932 例の臨床情報

が登録されている。

本研究では、収集項目のブラッシュアップに加えて、JCCG 大規模観察研究で収集された転帰情報等の二次利用を念頭に、新たに情報を収集し続けてゆく前方視的観察研究を計画しており、現在研究実施計画書を作成中である。なお、JCCG 大規模観察研究では、旧研究班で策定された 179 項目の収集項目をもとに、最大 1052 項目/例の収集項目が策定され、REDCap に搭載している。

②個人情報保護のあり方の検討

共同研究者である東北大学大学院文学研究科 社会学専攻分野 田代志門先生との議論を通じて、小児がん長期フォローアップにおける e-Consent 導入の倫理的課題、同意・再同意取得のあり方、その基盤となる個人情報保護体制について検討した。その成果を第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会にて「小児がん臨床研究支援における情報セキュリティ体制の構築」として発表し、また、「小児がん長期フォローアップにおける同意取得のあり方と情報セキュリティについて（第二報）」と題して日本小児血液・がん学会雑誌で報告した。

③前向き研究の実施

研究計画書を作成中である。

なお、上記のような取り組みの概要について、第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会 JSPHO&JCCG 特別企画ジョイントシンポジウム長期フォローアップの問題点と今後の展望において、「本邦における小児がん長期フォローアップ～情報インフラストラクチャー～」と題して班活動の成果を全国に発表した。

2) 実践的 LTFU ガイドの作成とツールのブラッシュアップ

①実践的 LTFU ガイドの作成

小児・AYA 世代がんサバイバー 長期フォローアップメソッド に関して、内容を検討した。臓器・機能別にリスク因子、検診方法などを示し、心理社会面での支援、サバイバーシップ等に関して、事例を通じて解説する。この長期フォローアップメソッドにより、今後の担い手となる開業医をはじめとする、長期フォローアップに対して馴染みの少ない成人診療科等の先生にも、より実践的なガイドとなることを目指す。

長期フォローアップメソッド概要 (案)

- 【臓器・機能】
 - I. 臓器 (リスク因子、検診方法、コンサルト・治療介入のタイミング)
 - 内分泌代謝[※]
 - 心血管[※]
 - 腎・泌尿器[※]
 - GVHD (皮膚・呼吸器・消化器)[※]
 - II. 機能 (リスク因子、機能温存、検診方法、コンサルト・治療介入のタイミング)
 - 生殖機能 (妊孕性) ※温存治療、経産出産、早発閉経、不妊含む[※]
 - 運動機能 (筋骨格系・含むフレイル)[※]
 - 感覚器 (聴覚・視覚) ※特殊教育含む[※]
 - 歯科 ※地域歯科医との連携含む[※]
- 【二次性腫瘍・遺伝性腫瘍】
 - (リスク因子、スクリーニング・フォローアップ、遺伝相談)[※]
- 【支援】
 - I. 心理社会[※]
 - 長期フォローアップ外来 (含む移植後長期フォローアップ外来) (看護師)[※]
 - 認知機能・学習支援 (心理士)[※]
 - 就労支援 (障害者枠、支援学校就労支援、若者ハローワーク、福祉就労支援等)[※]
 - 精神心理 (こころ)[※]
 - 福祉手帳・医療費 (ソーシャルワーカー)[※]
 - 患者会、ピアサポート[※]
 - II. サバイバーシップ[※]
 - 疾患教育・患者教育[※]
 - 健康管理 (会社検診や人間ドック利用含む)[※]
 - 移行医療[※]
 - 長期フォローアップ研究への参加[※]
- 【事例】
 - 1. 白血病リンパ腫 (非移植)[※]
 - 2. 白血病リンパ腫 (造血細胞移植・GVHD)[※]
 - 3. 神経芽腫 (大量化学療法)[※]
 - 4. 骨軟部腫瘍 (身体機能障害) または肝芽腫 (臓器移植)[※]
 - 5. 中枢神経系細胞腫瘍 (下垂体機能障害)[※]
 - 6. 髄芽腫 (認知機能障害)[※]

②ツールのブラッシュアップと情報提供
長期フォローアップに関する携帯アプリに関して、CCS に対する実証研究の計画書を

策定中である。また、令和6年度に前方視的観察研究の症例登録が開始し、データが蓄積すれば、それをもとにした本邦独自のエビデンスが創出される見込みである。その結果に応じて、患者固有のケアガイドがシステム上で自動生成されるようシステムを設計し、構築中である。しかしながら本邦独自のエビデンス創出に至るまでには長期間を要するため、その端境期の対応として、現在米国小児がんグループ(COG)の協力のもと、COGが米国のエビデンスをもとに作成した患者用教育資料の日本版を作成中である。今後、それをシステム上でダウンロードできるようにすることで、患者の能動的な自己学習の促進が期待される。

③患者会との連携

前方視的長期フォローアップ研究を開始するにあたり、長期フォローアップの受益者である患者との協働が必要と考えている。令和6年度には、小児がん経験者の代弁者としての役割の一端を担う患者会と協働し、意見を取り入れたうえで、前方視的長期フォローアップ研究を開始する予定である。

④開業医との連携

開業医との連携で、開業医での長期フォローアップ体制の構築を検討した。開業医受診理由としては、小児がん経験者およびその家族の社会的事情(通学、職場復帰)による治療病院への通院頻度減少や復学支援、発達相談など心理社会的支援が中心だった。治療病院であればフォローアップロスし兼ねない症例のフォローアップ継続の一助となっている可能性が示唆されたが、時間当たりの診療報酬が低いことやスタッフ確保の問題など開業医側の経営面での課題、CT/MRI検査などの医療連携面での課題も多

いことが明らかになった。

3) 造血細胞移植後のLTFUプログラムやゲノムデータベースとの連携

①造血細胞移植後のLTFUプログラムとの連携

令和6年3月に第46回日本造血・免疫細胞療法学会において、「造血細胞移植患者の生涯フォローアップ」のシンポジウムを開催した。そこで、研究班の取り組みを発表するとともに、多職種連携の重要性について、成人診療科と小児診療科で討議した。

4) データベースを活用した研究による成人診療科との連携

①成人診療科との連携

成人診療科との連携で、抗がん剤性心不全の早期バイオマーカーの同定に関して、IRBの承認を得、症例集積を開始した。また、小児・AYAがんにおけるサルコペニアの評価と運動機能との関連に関する研究を開始し、10名の登録を行なった(治療前から4名、治療後から6名)。

②LCH-LTFU研究

疾患モデルとしてLCH-LTFU研究を開始した。215例73施設が参加したLCH-12研究の長期フォローアップを行うもので、50施設28名の参加同意を得ている。

③TCCSGコホート研究

長期フォローアップのモデルとして、旧松本班の活動としてTCCSGコホート研究を開始した(令和2年5月)。令和5年11月現在、146名が登録されている。また、TCCSG腫瘍循環器ワーキング「心筋ストレイン解析による小児がん経験者の早期心筋障害評価研究」が令和4年9月に成育中央一括審査承認され、令和5年11月現在、3例が登

録されている。

D. 考察

現在まで本邦では CCS のデータを系統的かつ一元的に集積するための全国規模の情報インフラが存在しなかったが、本研究にてそれを可能とする体制（長期フォローアップセンター）を構築しつつある。従来の長期フォローアップ研究は実態調査や横断研究がメインであったため、悉皆性の担保が困難で回答者にバイアスが生じる可能性が高いことが問題視されていた。この点をふまえ、本分担研究では全国規模の情報インフラを構築し、それを用いて、系統的かつ継続的に長期フォローアップに関連した臨床情報を収集・管理するための長期フォローアップセンターをまず整備し、データ集積を行っている。

小児がん経験者の移行期医療は、小児期発症疾患を有する患者の中でも、合併症のデパートとすら言われ、最も困難な部類に属している。現在、JCCG 大規模観察研究として日本の小児がん経験者の横断研究が行われ、その現状が明らかになりつつあるが、2013 年に行われた小児がん経験者 668 例に対する調査結果（厚労科研費・黒田班）では、40%に何らかの症状があり、そのうち 37%は複数の症状を保有し、14%は生活・社会活動の制限があると報告されている。来年度以降に開始予定の前向き長期フォローアップ研究（動的な前向きレジストリー構築）への登録症例リクルートに対して、JCCG の各施設において長期フォローアップ対象者のリストが作成されていることから、利用することが可能と考えられた。

このように多彩な合併症を有する成人になった小児がん経験者を、総合的に誰が診察するかが課題となる。がん経験者と小児腫瘍医の信頼関係は大きいかもしれないが、小児腫瘍医も年齢を重ねるごとに記憶が曖昧になり、高血圧など成人特有の疾患に対しての診療は経験不足である。成人専門の総合診療医が受け皿となりうるが、小児がんそのものに対する理解は十分とは言えず、診療時間の問題からも、開業医などのかかりつけ医が受け皿となることが、経験者にとってベターな選択である可能性がある。そのためにも、小児がん長期フォローアップに関する実践的なマニュアルの整備、LCAS などの研修会の充実、人間ドックの整備なども今後のポイントとなる。

小児がんの長期合併症として課題は、循環器の問題と内分泌・生殖の問題が主なものとなり、成人診療科の中で、腫瘍循環器科など長期合併症を診療できる診療科との連携が重要になる。成人診療科との緊密な連携が重要であり、小児診療科との、さまざまなレベルでの交流が必要になると考えられる。その意味で、造血細胞移植後のフォローアップ体制の確立は、連携の良いモデルになることが考えられる。

日本小児科学会・小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言からは、移行期においていかなる医療を受けるかの決定権は患者にあるとされるが、何よりも経験者自身が治療歴の詳細、起こりうる合併症に関して、十分な説明ができるように指導することが重要である。患者アプリの開発は、小児がん経験者のヘルスリテラシーの確立と、移行期医療の推進に最適なツールとなる可能性があり、今後、他疾患の

移行期アプリとの連携も見据えた開発戦略が望まれる。

最終的には、小児がん経験者が自立して、成人診療科に移行するのがベストであると考えられるため、小児がん経験者に対して、診断初期からの移行期医療を見すえた対応が小児血液腫瘍医に求められている。

E. 結論

長期フォローアップの目的は、小児がん経験者の自立にある。本研究にて小児がん経験者のデータを系統的かつ一元的に集積するための全国規模の情報インフラである長期フォローアップセンターを構築することができ、小児がん経験者の自立を支援することが期待される。今後は、これらのデータ収集を基本に、前向き研究につなげ、欧米にあるような長期フォローアップのシステム構築を行う計画である。疾患モデルとして LCH 研究、システムのモデルとして TCCG コホート研究、造血細胞移植の移行期モデル研究等を推進し、日本として

望ましい体制作りを考察する。最終的には、小児がん経験者は、成人診療科に移行するのがベストであると考えられるため、小児・AYA 世代がんサバイバー 長期フォローアップメソッド の作成を通じて、長期フォローアップの担い手となる開業医や成人診療科との緊密な連携を進める。小児血液腫瘍医は、小児がん患者に対して、診断初期からの移行期医療を見すえた対応を行うべきである。また、自立を支えるための CCS の経済的な支援、及び医療者側の経済的不採算性が課題として残っていると考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

別紙参照

D. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし