

【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

## 本邦における小児がん長期フォローアップ体制～先制医療に向けて～

加藤実穂\*, 瀧本哲也

国立成育医療研究センター小児がんセンター小児がんデータ管理科

### Development of long-term follow-up system for childhood cancer survivors in Japan ~Toward preemptive medicine~

Miho Kato\*, Tetsuya Takimoto

*Department of Childhood Cancer Data Management, Childhood Cancer Center, National Center for Child Health and Development*

#### Abstract

The main purposes of long-term follow-up for childhood cancer survivors (CCS) include prevention, early detection, and appropriate management of late complications to achieve long-term survival with a high quality of life. For this purpose, it is necessary to generate original evidence in Japan. To address the issues, the establishment of a nationwide long-term follow-up system is currently underway as a part of the Comprehensive Research Project for the Promotion of Cancer Control, known as the “Long-Term Follow-Up Matsumoto Group”. In this framework, we play a major role in the development of information infrastructure as a data center.

We intend to utilize a bidirectional database that enables both physicians and CCS to access and enter data. These data can be used to develop a prediction model to allow for long-term follow-up as a preemptive medicine.

In addition, we would like to establish a system to enable precision survivorship according to the individual risk of CCS by linking CCS’s clinical information and genomic data. Importantly, long-term follow-up should not be initiated after the completion of treatment but should begin with a cancer registry to recognize the presence of each case of CCS.

This article describes the progress of developing an information infrastructure for the Long-Term Follow-Up Matsumoto Group. Regarding the project, we discuss the strategy of the database and prospects for international collaboration.

**Key words:** childhood cancer, long-term follow-up, prediction model, preemptive medicine

#### 要 旨

小児がん長期フォローアップの目的は、QOLの保たれた長期生存のための晩期合併症の予防、早期発見、適切な管理であり、これらの各々について本邦でも独自のエビデンス創出が必要である。この目的のもとに現在がん対策推進総合研究事業の一環として、通称「長期フォローアップ松本班」による全国規模の長期フォローアップ体制の構築計画が進行中である。この枠組みにおいて、データセンターは情報インフラの整備について主要な役割を担っている。

長期フォローアップ松本班では、医師と小児がん経験者（CCS）からデータを収集する双方向性データベースを採用する予定である。また、予測モデルの構築を念頭にデータを収集することで、のちにリスクを想定して先手を打つ先制医療（Preemptive Medicine）としての長期フォローアップが実施できるようになり、さらに臨床情報とゲノムデータの連携によって、CCSの個別リスクに応じたPrecision Survivorshipも可能になると考えている。また、長期フォローアップは治療終了後に始まるのではなく小児がん発症時にがん登録で患者の存在を把握しておくことが重要であり、これによってLoss to follow-upを減らすことができる可能性がある。

本稿では長期フォローアップ松本班における情報インフラ整備の進捗、その活動の背景にある戦略や、将来的な国際共同などに関する展望について述べる。

キーワード：小児がん、長期フォローアップ、予測モデル、先制医療

#### I. 小児がん長期フォローアップ医療の基盤整備

小児がん研究グループ（以下、JCCG）成育データセンターでは、小児がん長期フォローアップ医療の基盤整備には3つの要素があると考えている。すなわち「情報インフラの整備」、「情報インフラの利活用」、そして「情報イン

doi: 10.11412/jspoh.61.21

2024年1月11日受付, 2024年1月20日受理

\* 責任著者連絡先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター小児がんセンター小児がんデータ管理科 加藤実穂

E-mail: kato-mi@ncchd.go.jp

フラのルール策定」である。これに基づいて現在、がん対策推進総合研究事業の一環として、情報インフラの構築・整備に取り組んでいる(通称「長期フォローアップ松本班」)。本稿ではこのうち、「情報インフラの整備と構築」について述べる。

令和2年度～令和4年度長期フォローアップ松本班の成果として、図1に示すような情報インフラを整備している。この体制を用いることで小児がん長期フォローアップにおける本邦独自のエビデンス創出、およびそれに基づいたガイドラインの作成が可能になり、またそれを改訂するなかで自ずと診療と研究双方の底上げに寄与することになると考えている。このような体制のもとで長期フォローアップ関連のデータを蓄積することで、医師だけでなく、小児がん経験者(CCS)やケアギバーへの情報提供も可能となることが期待される。この情報インフラは現在、既にいくつかの臨床研究にて試験的に用いられている。

図1に示した現在構築中の情報インフラは、図2に示すSt. Jude小児研究病院の世界最大のコホートであるChildhood Cancer Survivor Study (CCSS)<sup>2)</sup>の体制概念図と多くの共通点を有している。特に重要なのは、従来本邦ではデータを主に医師から収集してきたのに対し、CCSSでは原則的に患者からデータを収集しているため、現状や問題点の把握が直接可能なだけでなく、医療者の負担が少なく永続性が

見込まれる点である。また、患者やケアギバーにも情報提供の機会が厚く設けられており、概念図としては似ているが、その実装という点においては米国が先を進んでいることは歴然としている。米国において既に構築されたCCSSデータベースを本邦でも利活用することによって、長期フォローアップのあり方を改善していくとともに、CCSにも直截に利益をもたらすような仕組みは重要であるがその一方で、CCSSに含まれる日本人CCSは多くなく、また彼らは日本で小児がん診療を受けた日本人CCSとは治療内容や環境要因等が異なることが想定される。したがって、国際的大規模データベースとしての米国のCCSSの利用と併行して、本邦独自のデータやエビデンスも必要なことは論を俟たない。

## II. 本邦における小児がん長期フォローアップデータベース

本邦の小児がんの限られたリソースの範疇において、先述したような長期フォローアップ体制を構築するために、現在JCCG成育データセンターが行っている具体的な取り組みは以下のとおりである。

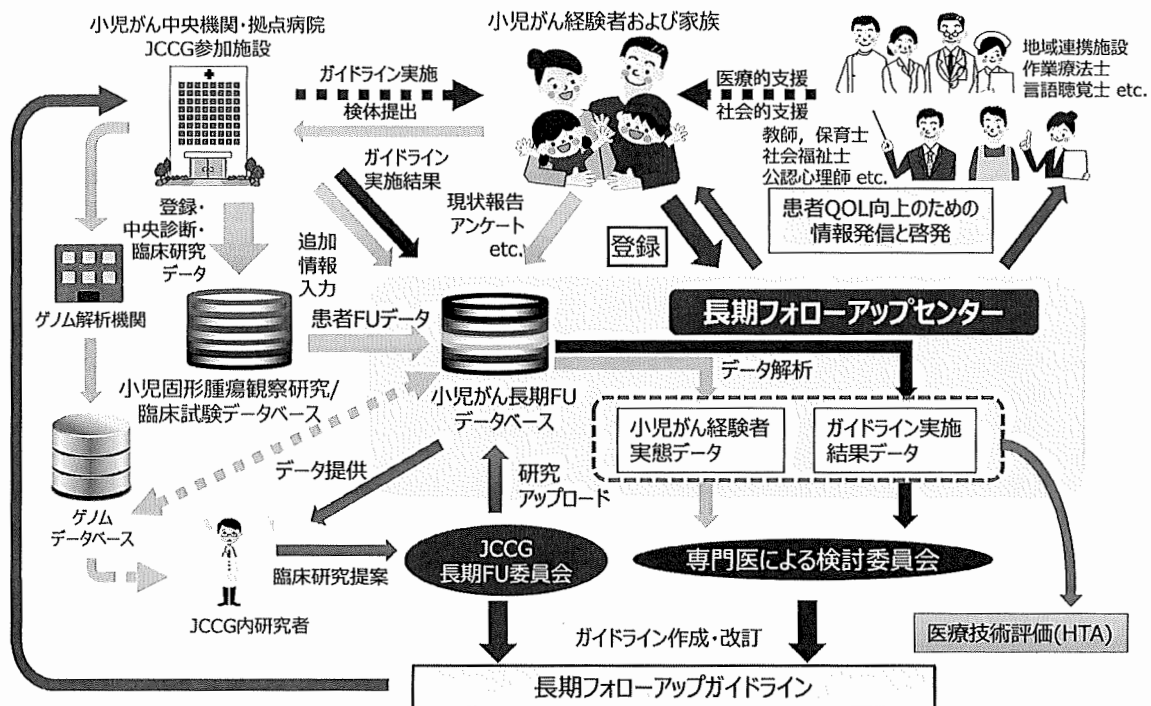
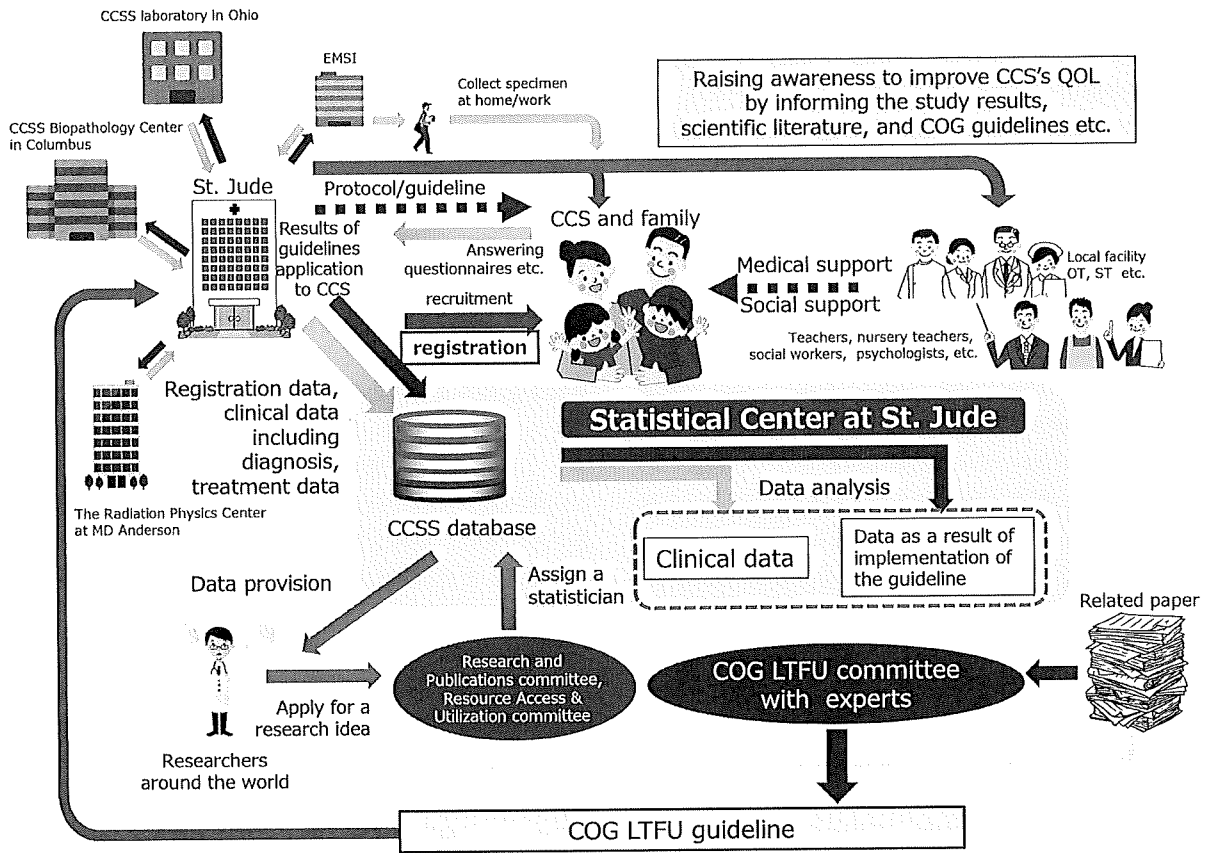


図1 長期フォローアップ松本班の活動概要図。国立成育医療研究センター内に長期フォローアップセンターを設置して中央にデータベースをおき、診療施設や臨床研究データセンター、CCSやその家族と連携して情報を収集する形を作り、それをを用いて本邦での晩期合併症などの実態を明らかにするとともに、ガイドラインを作成したり、長期フォローアップ関連の研究を実施したりして、最終的には得られた成果を情報発信する、という体制である。



St. Jude Children's Research Hospital Dr. Aaron McDonald 承認

図2 St. Jude 小児研究病院が実施するCCSSの体制概要図。データの中央一元管理やデータの研究利用の流れ等、長期フォローアップ松本班的インフラ構造と多くの共通点を有している。

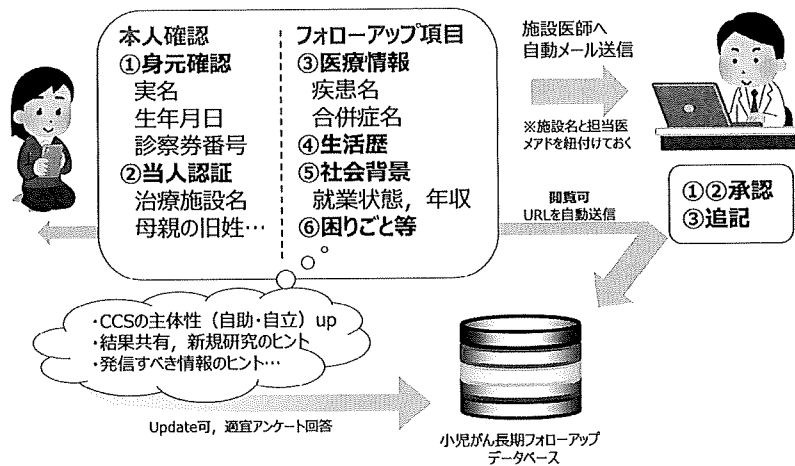


図3 双方向性データベース。本邦におけるすべての小児がん経験者を対象とした前向き長期フォローアップ観察研究では、医療者だけでなくCCSからのデータ収集も可能な、患者参加型の双方向性データベースを採用する。

### 1. 双方向性データベースの運用

先に述べたCCSSの体制と異なる特徴的な点として、本邦の小児がん長期フォローアップデータベースは、患者参加型の双方向性データベース(図3)を目指している

ことが挙げられる。これは医師だけでなくCCSからもデータを収集し、それらを統合したデータベースを継続的に構築しようとする点において本邦の従来の臨床研究とも異なっている。この体制を応用すれば、JCCGの枠組みを

超えて成人診療科と共同することでトランジションのあり方についても検討できるほか、CCS自身による主体的な研究参加や提言も得られると期待している。このようなCCSから得られるQOL等に関する主観的データと、医療従事者から得られる客観的医療データを連結することによって、CCSにも還元可能な研究成果が導出できると考えている。

## 2. 予測モデルの構築

現在、本邦の長期フォローアップにおいては、残念ながら系統的なデータが存在するとはいえない。このような場合の臨床研究立案の方法論のひとつとして、疫学・統計学的手法を用いた予測モデルの構築が挙げられ、心筋症と心不全<sup>9)</sup>、虚血性心疾患と脳卒中<sup>9)</sup>、卵巣不全<sup>9)</sup>、乳がん<sup>9)</sup>等についてはCCSSをもとに報告されている。これは、まず後方視的研究で実態把握をし、そこから生まれるResearch Questionを明確に設定したうえで、時限的な前方視的研究を実施する（あるいはResearch Questionの妥当性を確認するために、前方視的研究の前段階として後方視的研究を実施する）というもので、特に小児がん長期フォローアップ研究は、イベント発生までの時間を考慮するとエビデンス創出までに長期間を要するという特徴があることから、リソース、効率性、実行可能性の観点で適切であると考えられる。予測モデルを用いれば、のちの発症が推測される晩期合併症や困難などに備えて、予め介入や支援を計画することが可能であるため、このような戦略をもとにデータを収集することで、小児がん長期フォローアップは対症的医療に加えてリスクを想定して先手を打つ先制医療(Preemptive Medicine)<sup>7)</sup>を実施できるようになり、それに伴ってデータベースにも付加価値が生まれると考えている(図4)。なお、St. Jude小児臨床病院においては既に同様の趣旨のもと、医療従事者とデータサイエンティストが協働して構築したSt. Jude Cloudという共有データベースが一般公開されている<sup>9)</sup>。ただしこれと同等の日本版データベースを運用するためには、システムの構築と維持、およ

びIT専門家らの雇用のための資金確保が必要で、現時点の本邦では大きな障壁となる。このような状況において小児がん研究におけるリソースの最適化を念頭に効率よく予測モデルを構築するためには、Decision Model<sup>10)</sup>を用いた収集項目の選定や研究デザインが有用と考える。これは医学的思考に基づいて課題をアルゴリズム化し、文献考察だけでなく、実行可能性を検討したうえでデータを収集し、ゆくゆくはそれをもとにした政策提言やガイドライン作成などを行うという考え方である。これを実現させるために長期フォローアップ松本班では、医学的視点に加えて、データ収集に伴う入力者の負担軽減策の検討や、集積したデータをもとに機械学習を用いたロジスティック回帰分析を実施して予測モデルを構築するためのデザインの検討といった疫学・統計学的な視点も考慮している。詳細は別稿にて述べる。また、更新されゆく医学的あるいは社会的ニーズにも呼応した体制整備を柔軟に行いたいと考えている。

## 3. Precision Survivorshipの実装に向けて

サバイバーシップケアのポイントは、小児がん晩期合併症の予防、早期発見、適切な管理である<sup>10)</sup>。晩期合併症の予防には原疾患や年齢、治療内容等にもとづくリスク分類が提唱されている<sup>11)</sup>が、これに加えて近年のゲノミクスの進歩により、晩期合併症に対する宿主の感受性に関する情報、特に晩期合併症のうち心筋症、二次がん、生殖機能障害、神経心理学的障害等について続々と晩期合併症に関連する遺伝子や遺伝的感受性が明らかになりつつある<sup>12)</sup>。したがって今後は小児がん長期フォローアップの臨床情報とゲノムデータの連携は不可欠であると考えられ、これによってCCSの個別リスクに応じたPrecision Survivorshipとしての長期フォローアップ医療が可能になると考えている。令和4年度～令和5年度に「小児固形腫瘍に対するゲノムプロファイリング検査の臨床実装に向けた実行可能性を検討するための多施設共同前向き観察研究(JCCG-TOP2)」<sup>13)</sup>のデータ管理を通じて小児固形腫瘍観察研究の収集情報との連結を行う体制を実装したが、図1に示した体制図にはこれを援用する形での、臨床情報とゲノムデータとの連結の可能性についても示している。

## III. 小児がん長期フォローアップの「入口」としての小児がん登録

小児がん発症後のがん登録、治療、治療後の長期フォローアップ、個別化支援の提供やトランジションは一連の流れにある。重要なことは、長期フォローアップは治療終了後に始まるのではなく、小児がん登録は小児がん長期フォローアップの「入口」と捉えることができる。小児がん患者には種々の理由で長期フォローアップを受けない

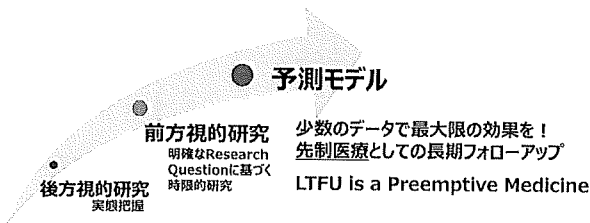


図4 Long-term follow-up is a Preemptive Medicine. 晩期合併症の予測モデルの構築を念頭にデータベースを設計することで、晩期合併症に対する介入や支援の計画を予め立案できるようになることを目指す。そうすることで、先制医療としての長期フォローアップを行えるようになる。

群がある<sup>14)</sup>。一方で問題や困難を抱えている患者層がフォローに残りやすい傾向がある<sup>15)</sup>ため、入口の小児がん登録でCCSを補足できなければ、バイアスのかかった部分的集団のデータのみが収集されることになり、それは本邦の実態を反映したデータとは呼べないであろう。したがって、長期フォローアップについて考察するには疫学的視点が重要である。JCCG 成育データセンターでは、小児がん登録をこのような意味で非常に重視している。図5は現在国立成育医療研究センターが行っている小児がん研究支援の概要である。これらは当センターが小児がん中央機関として厚生労働省健康局長から通知された「小児がん及びAYA世代で発症するがんに関する情報を収集し、広く国民に提供すること」、「小児がんの登録の体制の整備を行うこと」や「小児がん患者がその成長等に伴い全国どこに移住したとしても、切れ目ない長期フォローアップを受けることができる体制の整備を行うこと」<sup>16)</sup>を遂行するための機能を包含している。このような背景のもとに日本小児血液・がん学会やJCCG等と連携することで、登録から長期フォローアップまでの一連のデータを収集できるようになっている。また、登録時点で患者の存在を把握しておくことによって、現在構築中のシステムを介してLoss to follow-upとなったCCSを再度追跡できるようになる可能性もある。

しかしながら現在本邦では複数の小児がん登録が存在しており、臨床現場の入力負担が懸念されている。今後は小児がん中央機関である国立成育医療研究センターと国立がん研究センター、JCCG、日本小児血液・がん学会等複数の組織が協同し、できる限り登録間の連携や発展的統合

も視野に入れてシステムの改良や把握率の向上を図るよう努める必要がある。なお現在、JCCG小児固形腫瘍観察研究と公的ながん登録との連携について協議中である。

以上のように、小児がん長期フォローアップの質を高めるには、長期フォローアップだけではなく、小児がん登録から始まる一連のデータフローを捉えるという視点が重要である。

#### IV. 国際共同研究への参画

小児がんの稀少性から、エビデンスを創出するために必要な症例数の確保が困難なのは本邦だけではない。また欧米諸国にはSt. Jude小児研究病院をはじめとして、既に小児がん長期フォローアップ体制を実装している組織が複数存在する。将来的にはこれらとの連携体制を築き、国際共同の枠組みにおいてデータを利活用することがますます重要になると予想される。したがって、収集項目の選定を実施する際には、本邦独自の興味だけでなく、将来的な国際データ比較を念頭に、小児がん長期フォローアップにおいて国際的コンセンサスの得られている収集項目<sup>17)</sup>等を参考にしつつ、その採否を議論する必要がある。また、長期フォローアップのためのオンラインシステムの構築は欧米において先行しており<sup>18,19)</sup>、本邦において同様のシステムが構築できれば国際的な視点でCCSのQOL向上に資するものと考えている。

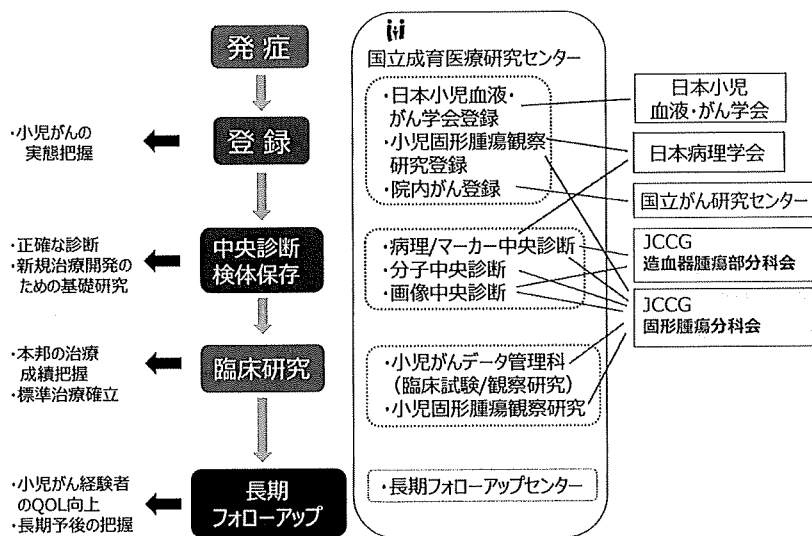


図5 小児がん研究支援における国立成育医療研究センターの役割。小児がん研究支援における国立成育医療研究センターの役割の概略を示す。小児がん中央機関の機能として、小児がん登録から臨床研究支援までのインフラが既に整備されている。現在構築中の長期フォローアップ体制の利用を以て、登録から長期フォローアップまでの一連のデータを収集できるようになる。

## V. 結語

現在JCCG成育データセンターは、全国規模の小児がん長期フォローアップ体制のインフラ整備に取り組んでいる。予測モデルを用いてデータを発展的に活用し、将来的にPreemptive Medicineとしての長期フォローアップを実装できるよう引き続き注力したい。長期フォローアップについては、「誰のために何をするか」という医療者に対する本質的な問いが特に重要であり、これに呼応した体制の整備に努めたいと考えている。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、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(23EA1014)」の補助を受けた。

また、日米における体制比較の詳細について、米国St. Jude小児研究病院のMelissa Hudson博士、Aaron McDonald博士にご助言をいただいた。深謝する。

申告すべき利益相反はない。

## 文献

- 加藤実穂, 瀧本哲也, 松本公一: 本邦における小児がん長期フォローアップ体制の構築に向けて(第一報). 日小児血がん会誌 59: 387-394, 2022.
- Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al: The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 27: 2308-2318, 2009.
- Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al: Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 33: 394-402, 2015.
- Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, et al: Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 36: 44-52, 2018.
- Clark RA, Mostoufi-Moab S, Yasui Y, et al: Predicting acute ovarian failure in female survivors of childhood cancer: a cohort study in the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) and the St Jude Lifetime Cohort (SJLIFE). *Lancet Oncol* 21: 436-445, 2020.
- Moskowitz CS, Ronckers CM, Chou JF, et al: Development and Validation of a Breast Cancer Risk Prediction Model for Childhood Cancer Survivors Treated With Chest Radiation: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study and the Dutch Hodgkin Late Effects and LATER Cohorts. *J Clin Oncol* 39: 3012-3021, 2021.
- Imura H: Life course health care and preemptive approach to non-communicable diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 89: 462-473, 2013.
- McLeod C, Gout AM, Zhou X, et al: St. Jude Cloud: A Pediatric Cancer Genomic Data-Sharing Ecosystem. *Cancer Discov* 11: 1082-1099, 2021.
- Owens DK, Whitlock EP, Henderson J, et al: Use of Decision Models in the Development of Evidence-Based Clinical Preventive Services Recommendations: Methods of the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 165: 501-508, 2016.
- Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, et al: Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv* 13: 759-772, 2019.
- Frobisher C, Glaser A, Levitt GA, et al: Risk stratification of childhood cancer survivors necessary for evidence-based clinical long-term follow-up. *Br J Cancer* 117: 1723-1731, 2017.
- Chow EJ, Ness KK, Armstrong GT, et al: Current and coming challenges in the management of the survivorship population. *Semin Oncol* 47: 23-39, 2020.
- Tao K, Kato M, Yoshioka T, et al: 全国小児がんゲノムプロファイリングプロジェクトJCCG-TOP2 (The Nationwide Pediatric Cancer Genome Profiling Project: JCCG-TOP2). 日小児血がん会誌 59: 200, 2020 (抄録).
- Edgar AB, Duffin K, Borthwick S, et al: Can intensity of long-term follow-up for survivors of childhood and teenage cancer be determined by therapy-based risk stratification? *BMJ Open* 3: e002451, 2013.
- Hawkins MM, Robison LL: Importance of clinical and epidemiological research in defining the long-term clinical care of pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 46: 174-178, 2006.
- 厚生労働省: 小児がん拠点病院等の整備について. <https://www.mhlw.go.jp/content/000972172.pdf> (Accessed on January 9, 2024).
- Tonorezos ES, Cohn RJ, Glaser AW, et al: Long-term care for people treated for cancer during childhood and adolescence. *Lancet* 399: 1561-1572, 2022.
- Poplack DG, Fordis M, Landier W, et al: Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat Rev Clin Oncol* 11: 740-750, 2014.
- Haupt R, Essiaf S, Dellacasa C, et al: The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors. *Eur J Cancer* 102: 69-81, 2018.