

「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、JCCG 大規模観察研究における一次調査データの結果をもとに前向き観察研究を計画した。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た。最終的には、CCS は、成人診療科に移行するのがベストであるため、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や LCAS などの研修会により、成人診療科との緊密な連携を進める必要があると考えられた。しかし、患者のニーズと医療者の対応可能範囲の相違等のさまざまな障害が明らかになり、移行前の小児医療施設における入念な準備や、成人・小児両施設での一時的な並行診療、成人医療施設における教育・体制整備などが必要となる。また、自立を支えるための CCS の経済的な支援、及び長期フォローアップに関わる開業医など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
ため、小児がん経験者（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

ルの開発などを行なった、

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
ロワ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

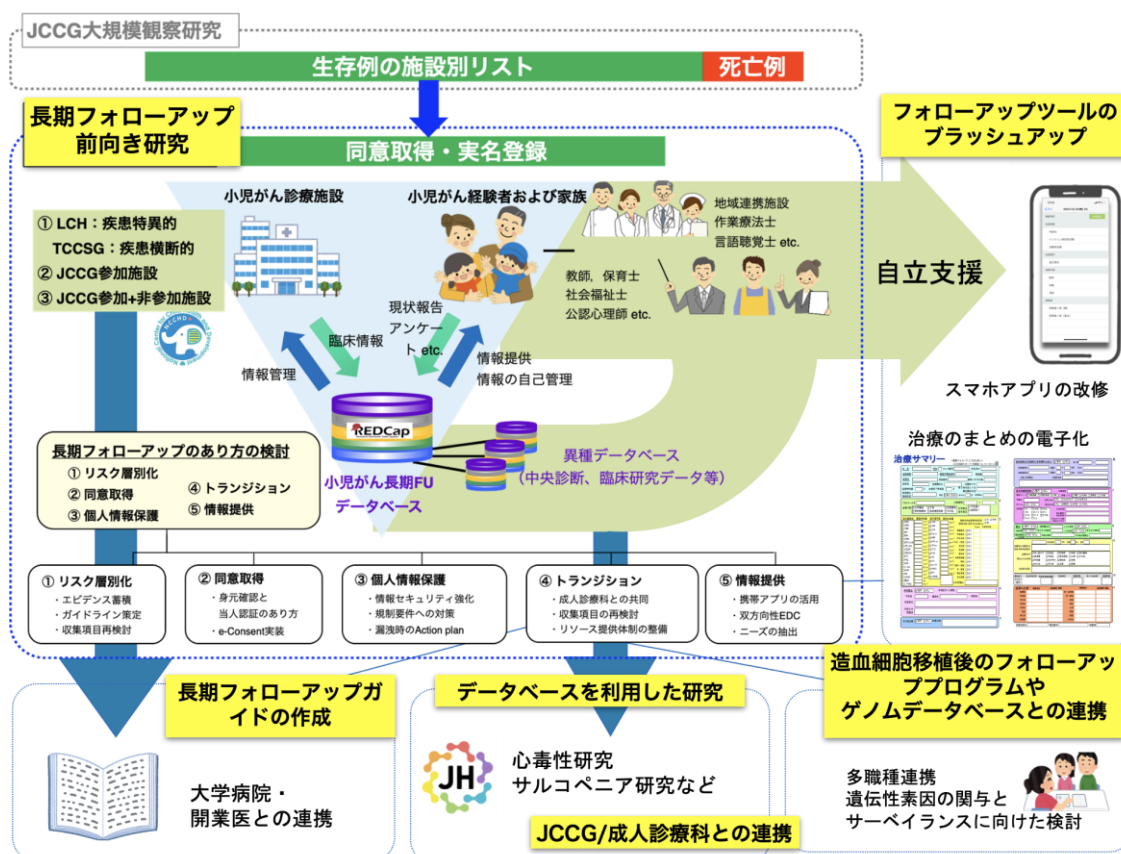
先行する造血細胞移植後の LTFU (HSCT-LTFU) をモデルとして、小児がん診療後の LTFU の在り方と連携を考える。虎ノ門病院では、多職種連携の総合的・長期的なサポート体制を確立し、HSCT 後フォローダックを運用している。小児がん患者も、HSCT-LTFU の仕組みに流すことは合理的であり、LTFU の共通課題などを協議し、実践的・包括的な診療体制を模索する。初年度に課題を抽出し、2年度以降に連携の実践と全国展開を考慮する。また、CCS の背景にある遺伝性腫瘍と、そのサーベイランスに向けた検討を行うために、ゲノムデータベースとの連携も検討する。

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。

JCCG 大規模観察研究における一次調査データの結果をもとに、「認知機能検査が必要な CCS をいかに把握するか」というリサーチクエスチョンを掲げ、研究計画書を作成した。令和 7 年度には、研究班内にて計画書のブラッシュアップを図る計画である。

②個人情報の保護のあり方の検討

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。医療情報の利活用に関する国内外の最近の動向を網羅的に検討した。具体的には、(1) 国内における仮名加工されたヘルスデータ利用促進に関する取り組み、(2) EU を中心とする仮名化されたヘルスデータ利用推進の取り組み、(3) ヘルシンキ宣言改訂に見られるヘルスデータの利活用に関する倫理的留意点という 3 点から論点を整理した。その結果、医療情報の利活用に関する同意の必要性については現在過渡期であり、必ずしもコンセンサスが形成されていないことがわかった。そのため、引き続き同意によらない医療情報の利活用を正当化するための新たな理論については検討を重ねる必要があると考えられた。

③前向き研究の実施

患者会と共同にて CCS を対象とした小児がん長期フォローアップ体制構築に関する事前調査を立案し、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得た（課題番号：2024-189）。今後、得られた回答をもとに EDC を改修し、令和 7 年度には上記の前向き観察研究の登録を開始する予定である。

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、サバイバースhip等に関して、事例を通じて解説することとし。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。

②ツールのブラッシュアップと情報提供

現在米國小児がんグループ (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した。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。

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したが、その後、JCCG から治療のまとめの電子化、広島大学から双方向性の携帯ツールの新規開発などの話があった。そのため、このままの形で単独リリースを進めるよりも、この機会に 3 つのエレメントをまとめた携帯ツールを開発する方が、小児がん経験者にとって有益であると考え、令和 7 年度中に、治療のまとめと統合した、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、現在討議を重ねている。

患者が自身の臨床情報を管理するために

開発された EDC 付属の公式無料アプリケーションである「MyCap（開発元：米国 Vanderbilt 大学）」の機能改善・新規機能追加が昨今目覚ましく、開発元の米国では臨床研究に実装されるようになった。小児がん長期フォローアップの中心的存在は医療従事者ではなく受益者である CCS であり、CCS の主体性の促進の観点からも、本邦における MyCap の導入の可能性について、今後班内で議論したいと考えている。

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である。患者会と共同にて CCS を対象とした小児がん長期フォローアップ体制構築に関する事前調査を立案し、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得た（課題番号：2024-189）。今後、得られた回答をもとに EDC を改修し、令和 7 年度には上記の前向き観察研究の登録を開始する予定である（再掲）。

④開業医との連携

開業医との連携で、クリニックでの長期フォローアップ体制の構築を検討した。通院の利便性は小児がん経験者の長期フォローアップを途絶える要因の一つであり、利便性のよいクリニックにおける長期フォローアップ体制の構築が理想的と考えられた。

クリニック受診理由では小児がん経験者およびそのご家族の社会的事情（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。一方、経営面、連携面での課題も多く、今後更なる体制作りが必要と考えられた。

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

小児期に造血細胞移植を受けた患者に対して、質の高い移行期医療を実現するための、移植後合併症管理やサバイバーシップ支援の体制整備と、異なる医療施設間での小児科から成人診療科への移行連携モデルの確立を目的として、成育医療研究センターと虎ノ門病院との間での実証研究を実施した。しかし、患者のニーズと医療者の対応可能範囲の相違等のさまざまな障害が明らかになり、施設を跨いだ移行期医療をスムーズに行うためには、移行前の小児医療施設における入念な準備や、移行後の対応困難事例に対する両施設での一時的な並行診療、成人医療施設における病棟スタッフも含めた教育・体制整備などが必要と考えられた。

造血幹細胞移植（HSCT）を受けた CCS において先天性部分性脂肪萎縮症に極めて類似した脂肪組織分布の異常と重度の糖脂質代謝異常を呈する疾患群が報告されており、造血幹細胞関連脂肪萎縮症候群（HSCT-PLD）と呼称される。今回、本邦における HSCT-PLD の実態を明らかにすることを目的に、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本小児血液・がん学会の主要三学会の評議員を対象とするアンケート調査を行った。一次調査では、全国 203 施設 246 名の学会評議員から回答が得られ、87 名の

HSCT-PLD 患者が各地で診療されている実態が明らかとなった。二次調査で収集された 24 例に関する詳細な臨床情報の解析から、女性割合が多いこと、8 割以上に TBI が実施されていること、数年から数十年の経過を経て発症する慢性かつ進行性の疾患であることが示された。糖尿病を発症した HSCT-PLD 患者は、その約半数が複数の経口血糖降下薬およびインスリン治療に対して抵抗性であり従来治療による管理に難渋していることが明らかとなった。

②ゲノムデータベースとの連携

東京大学医学部附属病院にて設立した小児がんの LTFU 体制を確認し、診療の実態を調査することでその課題を抽出した。

158 名中 10 名で二次がんがみられていた。二次がん発症の年齢は 3~40 歳であり、二次がんとしての腫瘍は造血器腫瘍 5 名、甲状腺がん 2 名、脳腫瘍 1 名、食道がん 1 名、複合する多発がん 1 名であった。

大阪市立総合病院での長期フォローアップ外来受診中の 518 名中、COG ガイドラインで乳がんと大腸がん検診を推奨されている症例は、それぞれ 7 名 (1.3%) と 12 名 (2.3%) であった。そのうち、検診を受けたまたは予定しているのはそれぞれ 4 名と 7 名であった。これまで乳がんの発症はないが、大腸ポリープは 7 名中 3 名で見つかった。

小児がん発症者において一定の割合で遺伝的な背景があり、遺伝性腫瘍の患者に対する診療体制の構築が求められるが、臓器横断的な腫瘍サーベイランスを成人した小児がん経験者に提供する体制が未整備なことが課題である。

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

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。新規診断例対象に関して、17 例が登録し検体収集と心機能評価を行っている。

小児・AYA がん患者の治療中および治療後における、国際的な診断基準に従って評価したサルコペニアの実態を調査し、がんサバイバーの生活の質との相関を検討することを目的としてサルコペニア研究を行っている。現在 4 施設の参加、11 例の登録が完了しており、今後参加施設の増加と、更なる登録の促進のための努力を行なっていく予定である。

前研究で作成した国立国際医療センター (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 例に対応した。

②LCH-LTFU 研究

疾患モデルとして 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 LCH-LTFU 研究を開始し、50 施設 28 名の参加同意を得た。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の解明を目的とする調査項目を含め、より多くの症例を長期にロスなく前方視的にフォローしデータ収集を続けるための工夫すべき点を挙げ検討した。

稀少疾患の長期予後の検討には、フォローロスの回避が重要である。実名登録や成年に達した後の再同意取得の方法の整備が

望まれる。LCHの長期フォローの重要性や晩期合併症について概説した患者向けパンフレットの原案を令和6年度に完成させた。これを読むだけで治療後の重要なポイントがわかるよう内容を充実させ、関連する情報サイトへアクセスしやすいよう工夫した。

③ TCCSG 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)。2025年1月末現在、TCCSGコホート研究参加施設14施設、登録者194例となっている。また、TCCSG腫瘍循環器ワーキング「心筋ストレー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、多施設共同で登録を開始、これまで検査待ち症例含む20例以上の登録を得ている。また、心筋障害バイオマーカー研究(新規診断例対象)に関して、17例が登録し検体収集と心機能評価を行っている。

D. 考察

小児がん経験者の長期フォローアップ体制構築のため、データセンターの整備と前向き研究を計画し、フォローアップツールとしてのガイドの作成を計画した。

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。小児がんの移行期医療の疾患モデルとして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

て望ましい体制を検討した。

われわれは、JCCG大規模観察研究の一次調査の結果をもとに前向き研究のための仮説を形成し、研究計画書を作成した。今後直面する課題として、現在本邦には晩期合併症の重症度を評価するための客観的指標がないことが挙げられる。この課題に取り組むために、2025年度科学研究費助成事業に「本邦の小児がん晩期合併症を重症度別に把握するための臨床的尺度開発」研究案を申請し、採択された(25K19250、研究代表者:加藤実穂)。本研究班との共同により、晩期合併症の客観的データを系統的に収集できるようになり、国際データとの比較が可能となることが期待される。

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、特に合併症の軽い小児がん経験者に対する理解は十分とは言えない。そのため、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、経験者にとってより良い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。また、今回の研究から、開業医側の経営面、連携面での課題も多いことが明らかになり、今後更なる体制作りが必要と考えられた。また、CCSの経済的な支援に関して、例えば横浜市は

2025年度から、CCSに対する人間ドックの費用の一部助成を行っており、全国に展開すべき好事例と考えられる。

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たが、患者のニーズと医療者の対応可能範囲の相違等のさまざまな障害が明らかになった。移行前の小児医療施設における入念な準備や、移行後の対応困難事例に対する両施設での一時的な並行診療、成人医療施設における病棟スタッフも含めた教育・体制整備などが必要と考えられた。

CCSの入力を起点とした登録体制に生じる困難の解決に向けて、スマートフォンアプリケーションの利活用について検討した。患者アプリの開発は、CCSによる個人情報の提出を要さないデザインが可能となる利点に加え、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。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。そのため、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

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た。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た。最終的には、CCSは、成人診療科に移行するのがベストであるため、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やLCASなどの研修会により、成人診療科との緊密な連携を進める必要がある。しかし、患者のニーズと医療者の対応可能範囲の相違等のさまざまな障害が明らかになり、移行前の小児医療施設における入念な準備や、成人・小児両施設での一時的な並行診療、成人医療施設における教育・体制整備などが必要と考えられた。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