

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 や JCCG との協働」

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 13 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、101 名の登録があった。今後の全国展開に向けて、TCCSG における研究が開始進捗したことは大きな成果である。また web 参加者を対象としたアンケート調査も実施し、成果を挙げた。

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。

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 CCS の問題点の把握や改善のため、海外のコホートの在り方を調査・検討し、CCS の加齢変化との比較追跡対象としてのきょうだいコホートの作成の可能性等、今後必要な調査の拡充についても検討する。

（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。

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 13 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、101 名の登録があった。

参加症例を対象に 2021 年 3 月には新型コロナウイルス感染症流行に関する調査、8 月には夏の健康調査を実施した。貴重なデータがられ解析を進めるとともに、参加者に対するアンケート結果の還元も行った。

今後さらにコホート研究症例リクルートを進めるために、リクルート用パンフレット「治療がおわり、これからのこと」の作成作業を進め、完成させた。

D. 考察

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。またアンケート調査については実施しただけではなくアンケート調査

の参加者への還元も行えたことは重要な成果であった。

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takachi T, Watanabe T, Miyamura T, Moriya Saito A, Deguchi T, Hori T, Yamada T, Ohmori S, Haba M, Aoki Y, Ishimaru S, Sasaki S, Ohshima J, Iguchi A, Takahashi Y, Hyakuna N, Manabe A, Horibe K, Ishii E, Koh K, Tomizawa D. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2021 Oct 12;5(19):3891-3899. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004157.

2. Saito Y, Urashima M, Takahashi Y, Ogawa A, Kiyotani C, Yuza Y, Koh K, Watanabe K, Kosaka Y, Goto H, Kikuta A, Okada K, Koga Y, Fujimura J, Inoue M, Sato A, Atsuta Y, Matsumoto K. Effect of high-dose chemotherapy plus stem cell rescue on the survival of patients with neuroblastoma modified

- by MYCN gene gain/amplification and remission status: a nationwide registration study in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2173-2182. doi: 10.1038/s41409-021-01303-z. Epub 2021 Apr
3. Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T. Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. *Blood Adv.* 2021 Sep 17;:bloodadvances.2021004271. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004271. Online ahead of print.
4. 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, Moriyama T, Nishii R, Takahashi H, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Kinoshita A, Hino M, Imamura T, Hasegawa D, Nakazawa Y, Okuya M, Kakuda H, Takasugi N, Inoue A, Ohki K, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Sanada M, Kiyokawa N, Ohara A, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. NUDT15 variants confer high incidence of second malignancies in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2021 Oct 18;:bloodadvances.2021005507. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005507. Online ahead of print
5. Mikami T, Kato I, Wing JB, Ueno H, Tasaka K, Tanaka K, Kubota H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Isobe T, Hiwatari M, Okada A, Chiba K, Shiraishi Y, Tanaka H, Miyano S, Arakawa Y, Oshima K, Koh K, Adachi S, Iwaisako K, Ogawa S, Sakaguchi S, Takita J. Alteration of the immune environment in bone marrow from children with recurrent B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci.* 2021 Oct 30. doi: 10.1111/cas.15186. Online ahead of print.
6. Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Correction to: Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. *Leukemia.* 2021 Sep 1. doi: 10.1038/s41375-021-01397-w. Online ahead of print.

7. Tomizawa D, Miyamura T, Koh K, Ishii E. Acute lymphoblastic leukemia in infants: a quarter century of nationwide efforts in Japan. *Pediatr Int.* 2021 Jul 29. doi: 10.1111/ped.14935. Online ahead of print.
8. Hara J, Kosaka Y, Koh K, Matsumoto K, Kumamoto T, Fujisaki H, Ishida Y, Suzuki R, Mochizuki S, Goto H, Yuza Y, Koga Y. Phase III study of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Aug 1;51(8):1204-1211. doi: 10.1093/jjco/hyab079.
9. Saito Y, Urashima M, Takahashi Y, Ogawa A, Kiyotani C, Yuza Y, Koh K, Watanabe K, Kosaka Y, Goto H, Kikuta A, Okada K, Koga Y, Fujimura J, Inoue M, Sato A, Atsuta Y, Matsumoto K. Effect of high-dose chemotherapy plus stem cell rescue on the survival of patients with neuroblastoma modified by MYCN gene gain/amplification and remission status: a nationwide registration study in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2173-2182.
10. Arakawa Y, Masutani S, Oshima K, Mitani Y, Mori M, Fukuoka K, Moriwaki K, Kato M, Taira K, Tanami Y, Nakazawa A, Koh K. Asian population may have a lower incidence of hip osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2021 Aug;114(2):271-279. doi: 10.1007/s12185-021-03163-1. Epub 2021 May 18.
11. Hiraki T, Fukuoka K, Mori M, Arakawa Y, Matsushita Y, Hibiya Y, Honda S, Kobayashi M, Tanami Y, Ichimura K, Hirato J, Kurihara J, Nakazawa A, Koh K. Application of Genome-Wide DNA Methylation Analysis to Differentiate a Case of Radiation-Induced Glioblastoma From Late-Relapsed Medulloblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021 Jun 4;80(6):552-557. doi: 10.1093/jnen/nlab043.
12. Oshima K, Zhao J, Pérez-Durán P, Brown JA, Patiño-Galindo JA, Chu T, Quinn A, Gunning T, Belver L, Ambesi-Impiombato A, Tosello V, Wang Z, Sulis ML, Kato M, Koh K, Paganin M, Basso G, Balbin M, Nicolas C, Gastier-Foster JM, Devidas M, Loh ML, Paietta E, Tallman MS, Rowe JM, Litzow M, Minden MD, Meijerink J, Rabadan R, Ferrando A. Mutational and functional genetics mapping of chemotherapy resistance mechanisms in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Nat Cancer.* 2020 Nov;1(11):1113-1127. doi: 10.1038/s43018-020-00124-1. Epub 2020

Oct 19.

13. Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(1):176-180. doi: 10.1111/bjh.16656. Epub 2020 Apr 26

14. Mitani Y, Arakawa Y, Mori M, Deguchi T, Koh K. Mitani Y, A case of KMT2A-MLLT3 fusion-positive mature B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2021 Jun ; 63(6): 719-722

15. Sakaguchi H, Miyamura T, Tomizawa D, Taga T, Ishida H, Okamoto Y, Koh K, Yokosuka T, Yoshida N, Sato M, Noguchi M, Okada K, Hori T, Takeuchi M, Kosaka Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y. Sakaguchi H. Effect of extramedullary disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Aug; 56(8): 1859-1865

16. Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. *Leukemia*. 2021 May; 35(5): 1480-1484

17. Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2508-2516.

18. Tanaka Y, Yeoh AEJ, Moriyama T, Li CK, Kudo K, Arakawa Y, Buaboonnam J, Zhang H, Liu HC, Ariffin H, Chen Z, Kham SKY, Nishii R, Hasegawa D, Fujimura J, Keino D, Kondoh K, Sato A, Ueda T, Yamamoto M, Taneyama Y, Hino M, Takagi M, Ohara A, Ito E, Koh K, Hori H, Manabe A, Yang JJ, Kato M. An international retrospective study for tolerability

of 6-mercaptopurine on NUDT15 bi-allelic variants in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2021 Jul ;106(7):2026-2029.

19. 長谷川 玲, 木村 妙, 和氣 英一, 河野 智敬, 田嶋 朝子, 会津 克哉, 栗原 淳, 康 勝好, 望月 弘, 心因性多飲を疑われ診断に時間を要した鞍上部胚細胞腫による中枢性尿崩症の 1 例、埼玉小児医療センター医学誌 2021;38:32-37.

20. 小山 千草, 荒川 ゆうき, 池田 勇八, 青木 孝浩, 久保田 泰央, 磯部 清孝, 森 麻希子, 栗原 淳, 康 勝好, 腫瘍崩壊症候群をきたした脳出血合併の慢性期慢性骨髄性白血病. 臨床血液 2021. 05;62(5):346-351

2. 学会発表

1. 康勝好、福岡講平：小児がんの陽子線治療の保険診療収載から5年たって：紹介施設からの発言. 2021年11月, 第36回日本小児血液がん学会, web開催

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