

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
総括研究報告書

「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

本研究の目的は、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、CCS サポートシステムの基盤整備とともに、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にある。今回、データセンターとなる長期フォローアップセンターの基礎を構築し、TCCSG コホートをモデルとして、WEB ベースの運用を開始した。患者向けのツールとして、スマートフォンアプリを開発し、試用可能な段階となった。人間ドックや検診システムを活用することで、CCS の晩期合併症を効率的に発見できると考えられたが、経済的な課題があった。循環器、内分泌など長期合併症に対する成人施設との連携に関しては、トリアージを行う窓口診療科の必要性、心理社会的視点の欠如、生殖医療に関する成人診療科からの患者教育の必要性などが明らかになった。また、日本小児内分泌学会など各種学会や JCCG の各種委員会との連携が重要であると考えられた。

A. 研究目的

小児がんは疾患克服後の余命が長く、多岐にわたる晩期合併症のために長期の経過観察を要するという成人がんにはない特徴がある。また現在本邦では治療施設でのフォローアップが主流であるが、再発のチェックが主になってしまうため小児がん経験者（CCS）に真に必要なケアが提供され難いことや、問題のある人が残りやすいことによる選択バイアス等の実態把握上の問題点も指摘されている。一方で過剰なフォローは医療資源の浪費であるだけでなく、患者にとっての

ストレスでもある。欧米では現在、大規模な Web ベースのサポートシステムの構築が進んでいるが、本邦では CCS の晩期合併症に関する情報を系統的に集約し、エビデンスに基づいたリスク分類やガイドライン作成、CCS への適切な情報提供を行うためのシステムは現在なお存在しない。

本研究の最終目的は、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および CCS サポートシステムを構築することにあ

る。さらに、長期フォローアップの出口である循環器、内分泌など長期合併症に対する成人施設との連携、人間ドックの活用についても課題を明らかにし、その対策を検討することも目的としている。

B. 研究方法

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、診療施設、中央診断・臨床研究のデータセンター、CCS およびその家族等と連携して情報の授受を行うオンラインネットワークを構築する。これにより、本邦での小児がんの晩期合併症の実態を明らかにするとともに、情報発信を行う CCS サポートシステムを構築する。

具体的に、初年度は、CCS 登録の対象者、収集する情報、提供する情報の内容について原案を作成すると共に、TCCSG コホート研究においてデータセンターと REDCap を用いたネットワークを実際に稼働して情報収集を開始する。その後、収集された情報などを踏まえて対象となる晩期合併症の分類と評価、CCS の層別化に用いるリスク分類等について検討するとともに、広報・支援活動の原案を作成する。最終年度には、対象を JCCG 登録患者に拡大することを検討し、全国的な小児がん長期フォローアップセンターとしての活動を開始する計画である。

1) 長期フォローアップの本邦における適切なあり方の検討

旧松本班における CCS 実態調査を踏まえ、長期フォローアップに関連する基本的な方針や方法等を作成する。これには CCS 登録の対象者（原疾患、発症年齢等）、晩期

合併症の分類と評価、CCS の層別化に用いるリスク分類、CCS から収集する情報（健康状態、トランジション、社会的状況など）、CCS に提供する情報の内容（治療サマリやリスクに応じたフォローアップのガイドラインなど）、CCS 支援活動などが含まれる。また、長期フォローアップの一つのあり方として、人間ドックの応用について実現可能性を探る。

2) データセンターの設立とオンラインネットワークの構築

国立成育医療研究センター内に長期フォローアップのためのデータセンターを設立し、CCS の登録、フォローアップ情報の収集、データベース管理、データ集計や提供用の資料作成等、各プロセスや業務の手順書作成の業務を行う。

オンラインシステムとしては、米国 Vanderbilt 大学開発の REDCap を実装し、情報収集・発信の基盤とする。これと併せて、他の研究データベースとのインターフェイスの方法、実名でフォローを行うためのセキュリティのあり方、スマートフォンによる臨床情報収集の方法、アンケート機能や SNS 機能、電子署名システムなどについて具体的に検討し、旧松本班で作成した「小児がん長期フォローアップ計画策定システム」と連携可能な CCS 個人向けアプリの改定を含め、可能なものからシステムに搭載していく。

3) TCCSG や JCCG との協働

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。

4) 晩期合併症診療ネットワークの構築

CCS の晩期合併症診療には小児がん晩期合併症の専門知識をもった人材の育成や診療ネットワーク構築が重要である。専門的診療を要する高リスクコホート診療ネットワーク、特に循環器や内分泌領域での小児-成人医療間のフォローアップ、合併症診療連携と、総合的診療を要する AYA 診療や成人のがんサバイバー外来との連携ならびに移行(トランジション)連携、外科的フォローアップ連携を構築する。

(倫理面への配慮)

TCCSG コホート研究計画書 ver1.1 を作成し、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会に変更申請し承認を得た(受付番号 2317, 2020 年 7 月 6 日承認)。また、同コホートを活用した「東京小児がん研究グループにおける小児がん経験者に対する COVID-19 感染症流行の影響に関するアンケート調査」に関して、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得た(受付番号 2020-321, 2021 年 2 月 19 日承認)。

C. 研究結果

1) 長期フォローアップの本邦における適切なあり方の検討

① TCCSG コホート研究と長期フォロー

アップセンター構築

長期フォローアップに関連する基本的な方針や方法等について検討し、TCCSG コホート研究を小児がん長期フォローアップの一つのモデルとした。TCCSG コホート研究計画書 ver1.1 を作成し、国立成育医療研究センターの倫理審査および TCCSG 参加施設の施設倫理審査承認を得て、2020 年 12 月 18 日から実際に参加希望者によるウェブ登録を開始した。

さらに、コホート内の 16 歳以上の登録者に対し、本システムを用いて COVID-19 に関するウェブアンケート調査を実施し、REDCap によるウェブ調査が問題なく実施できることを確認した。

② 人間ドック導入の可能性の検討

聖路加大学病院、大阪国際がんセンターで行っている CCS 用人間ドックに関して、現状と課題を抽出した。

聖路加大学病院では、2015 年から 2018 年までにドックを受診した 40 例の小児がん経験者および 15 例の同胞について、(受診時年齢中央値 27 歳) 解析を行った。小児がん経験者では代謝異常、肝機能異常、腎機能異常、内分泌異常、認知機能障害、歯科・眼科・耳鼻科的異常などを多く認め、人間ドックを用いることで効率的に評価できる可能性があると考えられた。

大阪国際がんセンター成人病ドックでは、がんセンター併設任意型ドックを行なっている。成人病ドック受診者 987 名中 318 名 (32.2%) のがんサバイバーの受診を認めた。成人がんが主な疾患であるが、今後、がんサバイバーと

非がんサバイバーと比較検討を行うことで、晩期合併症の現状や小児から成人までの幅広いがんサバイバーを対象とするフォローアップ体制の構築のための「がんサバイバードック」開発を検討していく予定である。

④ 情報収集に対する倫理的課題の検討

令和2年11月名古屋大学医学研究・臨床倫理推進室 飯島祥彦先生に「小児難病患者の診療情報レジストリー研究の倫理」について講演していただき、討論した。

2) データセンターの設立とオンラインネットワークの構築

① RED Cap を用いたネットワークの構築

小児がん経験者の実態を全国レベルで継続的に把握し、必要な情報を発信していくための中心となる長期フォローアップセンター事務局を開設するとともに、情報交換のインフラとなるオンライン CCS サポートシステムの構築を行なった。

長期フォローアップのオンラインシステムのモデルとして、REDCap を TCCSG コホート研究で本格的に稼働させるよう整備した。他の研究データベースとのインターフェイスの方法、スマートフォンによる臨床情報収集の方法、アンケート機能や SNS 機能、電子署名システムなどについて具体的に検討した。

③ 患者向けスマートフォンアプリの開発

旧松本班で作成した「小児がん長期フォローアップ計画策定システム」と連携可能な CCS 個人向けアプリ「follow up」を改定した。改正点は、手元のスマートフォンの FU アプリ内に保存している自身の

「治療のまとめ」を長期 FU センターへエクスポートする機能の追加と、長期 FU センターから手元のスマートフォンの FU アプリ内に自身の「治療のまとめ」をインポートする機能の追加である。

FU アプリと長期 FU センターを連携する仕組みを検討する中で、REDCap システムは、各小児がんサバイバーをシステムのユーザと定義しないことが判明した。そのため、長期 FU センターへアクセスし、自身の情報を DB へ保存/蓄積/活用するためには、FU アプリと長期 FU センターの間に、情報を保存/蓄積/活用する役割を担う「中間サーバ」が必要であることが明らかになり、設置することとした。

3) TCCSG や JCCG との協働

① TCCSG コホート研究

TCCSG コホート研究を小児がん長期フォローアップの一つのモデルとした。TCCSG 長期フォローアップ委員会での討議を経て、参加希望者自身による WEB 登録方式に修正した TCCSG コホート研究計画書 ver1.1 を作成した。国立成育医療研究センターの倫理審査および TCCSG 参加施設の施設倫理審査承認を得て、2020年12月18日から実際に参加希望者によるウェブ登録を開始した。2021年4月7日現在、10件の施設登録、62件の研究参加者登録を得ている。

② JCCG との連携

JCCG で行われている長期フォローアップ関連研究の情報を収集した。長期的な合併症が問題となる LCH に関して、LCH-12 研究の前向き追跡調査との連携の可能性について協議した。今後、長期合併症が問題となる造血細胞移植に関して、移植・

免疫療法委員会とも連携する計画である。また、JCCG 脳腫瘍委員会で立ち上げた小児脳腫瘍患者の長期フォローアップ研究に関しても、情報を収集した。

4) 晩期合併症診療ネットワークの構築

① 晩期合併症ネットワークの作成

日本小児内分泌学会 CCS 委員会と協同して、「小児がん内分泌診療の手引き」を 2020 年に素案を作成した。日本小児血液・がん学会、日本小児がん研究グループよりコメントをうけ、現在出版に向けた最終段階にある。

② CCS トランジションのモデル作成

移行期にある CCS に対し成人医療のなかで包括的なケアを提供できる体制を整備した。具体的には、国立国際病院内に、国立成育医療研究センター (NCCHD) からの CCS トランジションの受け入れ体制を整備し、症例検討を行った。成人医療側からみた CCS のトランジションにおける具体的な問題点を抽出し、円滑なトランジションのために解決すべき問題点を抽出した。トリアージを行う窓口診療科の必要性、心理社会的視点の欠如、生殖医療に関する成人診療科からの患者教育の必要性などが明らかになった。

D. 考察

現行の小児がん長期フォローアップでは、外来ベースのフォローアップであり、フォローアップ・ロスの問題は大きい。さらに、継続性、人的資源、費用の問題を可能なかぎり低減させ、持続可能な長期フォローアップ体制を構築する必要がある。これらを解決するための一つの方策として、WEB による長期フォローアップの導入

やスマホアプリなどが有効となると考えられる。

今回の REDCap を用いた TCCSG コホート研究は長期フォローアップに有用なモデルとなりうると考えられ、TCCSG コホートのシステムを発展、導入することで、JCCG との協働や、我が国の長期フォローアップ体制構築に役立てることができると考えられた。また、利便性の高いスマートフォンアプリを導入することで、双方向性の情報伝達が可能になるものと考えられる。

人間ドックや検診システムを活用することで、CCS の晩期合併症を効率的に発見できることが明らかになった。しかし、小児がんの場合、20 歳未満では小児慢性特定疾病として、医療費助成を受けることができていたものが、20 歳を超えると同時に医療費助成を失うという経済的な側面が大きい。およそ全ての小児がん経験者は、定期的な診療による晩期合併症の管理を行うべきであるとされているにもかかわらず、日本の医療情勢は小児がん経験者の成人移行に対して厳しい。せめて、フォローアップを行うための小児がん経験者に特化した、人間ドック助成などの公的補助が得られるような社会の仕組みが求められる。

日本小児内分泌学会による「小児がん内分泌診療の手引き」は、内分泌関係者と小児がん関係者のネットワーク構築に寄与し、小児がん長期フォローアップのより良い診療に寄与するものと考えられた。各種学会との連携は、長期フォローアップを考える上で、大きな課題である。小児がんの場合、トランジションの受け皿と

なる成人診療施設との連携が重要となるが、医療従事者が開催する症例検討会は当事者の視点が抜け落ちているため、成人医療移行後の CCS のニーズについて、改めて検討する必要がある。また、小児科と成人診療科との温度差にも注意する必要があると考えられた。

E. 結論

小児がん患者を長期にフォローアップするためのデータセンターとなる長期フォローアップセンターの基礎を構築し、TCCSG コホートをモデルとして運用を開始した。患者向けのツールとして、スマートフォンアプリを開発し、試用可能な段階となった。今後、CCS の声をまとめ、実用化に持ち込む計画である。循環器、内分泌など長期合併症に対する成人施設との連携に関しては、トリアージを行う窓口診療科の必要性、心理社会的視点の欠如、生殖医療に関する成人診療科からの患者教育の必要性などが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

小児科スタッフが中高生以上のがん患者と関わる上で抱えている課題に関する質問紙調査：半谷まゆみ，関正史，三谷友一，樋渡光輝，岩崎美和，木村敬子，副島堯史，佐藤伊織，松本公一，康勝好，真部淳，高木正稔，藤村純也，滝田順子 日本小児血液・がん学会雑誌

(2187-011X)56 巻 5 号 Page447-453(2020.02)

2. 学会発表

1. C. Kiyotani, S. Kobayashi, M. Hangai, Y. Shioda, T. Osumi, K. Terashima, D. Tomizawa, S. Sato, T. Takimoto, M. Kato, K. Urayama, K. Matsumoto. Establishment of a Study Cohort for Long-Term Follow-Up of Childhood Cancer Survivors: NCCHD Lifetime Cohort Study. 52nd Congress of the International Society of Pediatric Oncology 2020. 10.14-17, poster.
2. 松本公一 小児がん長期フォローアップとライフタイムコホート研究 九州・山口小児がんフォーラム 2021 2021.2.6 WEB
3. 松本公一 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 第3回 AYA がんの医療と支援のあり方研究会学術集会・シンポジウム 2021.3.20 WEB

④ 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