

研究課題名：小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関する
長期フォローアップシステムの整備に関する研究

課題番号：H25-がん臨床-一般-003

研究代表者：慶應義塾大学医学部小児外科 教授 黒田 達夫

1. 本年度の研究成果

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

継続的小児がん登録モデルとして日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録を運用し、システムを改良した。今年度より血液腫瘍、固形腫瘍の登録を一元化した新システムを運用し、2013年10月時点で、2010年の固形腫瘍958例、造血器腫瘍1157例、2011年の固形腫瘍1000例、造血器腫瘍1038例、2012年の固形腫瘍876例、造血器腫瘍951例が登録された。登録率は昨期研究班よりさらに上昇し、登録症例の集計・疫学的解析を継続した。

(2) 関連小児がん登録との連携に関する検討

地域がん登録、関連学会の小児がん登録との連携モデルシステムの開発、検証を行なった。大阪府では日本小児血液・がん学会登録の情報捕捉が15～19歳では13.4%と低く、院内がん登録の推進が推奨された。千葉県ではマイナンバーの行政的導入による首都圏広域での長期療養情報収集システムが試行された。また民間企業との連携による小児がん長期ケアシステムの商品化の可能性についても検討が行われた。関連学会では日本小児外科学会の九州地区小児がん登録や外科系学会のNational Clinical Databaseと連携した登録が検証された。

(3) 二次がん発症に関する解析

今期は、昨期研究班で集積されたデータの追加調査と、その詳細解析が行なわれた。データクリーニング後の小児がん長期生存者9,565例の解析では、病理組織学的に確認された二次がんを発生したのは135例(1.4%)であった。うち女性は43.4%、診断時年齢は平均5.5歳、フォローアップ期間は中央値5年8か月、原発がんの種類は血液がん55.5%、脳腫瘍6.7%などが多かった。全生存割合は5年72.3%、10年67.8%、20年65.0%で、二次がん累積発症割合は、診断後10年で1.6%(±0.2%)、20年で3.9%(±0.5%)、30年で8.1%(±1.5%)であった。二次がんの内訳はAML30例、MDS21例、脳腫瘍22例、骨軟部腫瘍15例、甲状腺癌13例などが多く、原発がんが固形腫瘍の場合、20%に成人型癌がみられた。Cox回帰分析でハザード比は網膜芽細胞腫4.33(95%CI, 1.67-11.2)、骨軟部肉腫3.20(同1.64-6.23)、診断時8歳以上1.65(同1.03-2.65)、同種移植2.14(同1.41-3.25)などが有意に高かった。

(4) 二次がん以外の晩期合併症調査

二次がん以外の晩期合併症に関して、今期に上記拠点施設の中で1,000例規模の未加工情報が集積された。長期フォローアップレベル設定(5段階6リスクレベル設定)の晩期合併症発症予測への有用性につき、検証、解析が進行中であり、年度内に漸次、集計・解析される。

(5) 小児がん長期フォローアップへの提言

小児がんの登録から長期フォローアップ情報までをシームレスに収集する医療体制について、小児がん新規発症と小児がん特有の詳細情報を、小児がん研究グループのデータセンター等とも連携し、患者・家族の同意を取得したうえで悉皆的に収集できる体制構築を目指し、長期フォローアップ情報の明確化とフォローアップの均霑化を図ってゆくべきことが提言された。

2. 前年度までの研究成果

前年度までの「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究（H22ーがん臨床ー一般ー040、研究代表者：黒田 達夫）」研究班の主な成果を挙げる。

(1) 小児がん発症の悉皆的把握

日本小児血液・がん学会の小児がん全数把握オンライン登録システムを開発、運用し、年間2,000例規模の新規発症小児がん症例をデータベース化した。

(2) 地域がん登録、関連学会小児がん登録との連携に関する検討

大阪府がん登録モデルや千葉県地域がんモデルと連携した小児がん登録、ならびにこれと連動した長期フォローアップシステムを開発し、全国展開の問題点を検討した。また、九州地域での日本小児外科学会悪性腫瘍一次登録と上記登録を連動させて、良好な運用を維持した。

(3) 二次がん発症に関する調査

研究参加16施設の小児がん経験者12,123例中、二次がん発生と考えられた181例のデータを収集した。データクリーニングや詳細解析は今年度の課題となったが、データクリーニング前の初期解析では、二次がんの累積発症率は10年1.4%、20年3.0%、30年8.1%であった。

(4) 長期フォローアップセンター構想の検討

小児がん登録や長期フォローアップについて、小児がんの中核機関・拠点病院構想の枠内で恒常的な長期フォローアップセンターを設置して、小児がん患者全数把握、フォローアップの統括とともに、情報の集積・解析や発信を集約的に行う体制が答申された。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

近年のがん対策の中で小児がんへの対応が徐々に重きをなしつつあるが、疾患の多様性に加えて、今日、約7割が長期生存し得るとされる小児がんにおいて、発症の悉皆的な把握と、それに結びついた長期フォローアップ情報の把握、解析は極めて重要である。今期の研究班では、第一に、現在、公的事業に至っていないこれらのデータを継続的に管理、登録した意義が大きいものと思われる。本研究班でモデル運用している日本小児血液・がん学会登録は本邦で最も高い捕捉率をあげており、今後の小児がん発症動向お把握、長期フォローへの連動など大きな発展性が期待される。昨年研究班が報告した二次がん発症に関する初期解析結果は衝撃的なものであったが、今年度の研究班でデータクリーニングと詳細解析の追加によって、より信頼性の高いデータが提供された。あわせて二次がん以外の長期合併症に関するデータが初めて示されたことは、科学的にも本邦でこれまでにない規模の検討結果であり、小児がん長期フォローアップの均霑化の観点からも大きな意義をもつものと思われる。同時にこれらのデータの集積・充進、さらなる解析を恒常的な施設において安定した経済基盤のもとで継続してゆくことの重要性が提言された。

4. 倫理面への配慮

小児がん患者の登録事業は疫学研究の倫理指針と個人情報保護法を遵守し、特定非営利活動法人日本小児がん学会の臨床研究審査委員会の承認を受けている。登録段階では必ずしもインフォームドコンセント取得を行わず、登録の情報を開示し、各施設の施設長の承認のもとに実施する。登録情報のうち個人識別情報は、重複登録の確認作業にのみ使用し、以後は連結可能匿名化し、コード番号で追跡調査を行う。個人識別情報を除いたデータはオンラインにて継時

的に登録可能とし、アクセス権を持つ登録医のみが随時経過を記入、閲覧できるシステムとする。長期フォローアップに関する研究は疫学研究に該当するため、疫学研究に係る倫理指針を遵守し、各施設における指針適応状況に応じて柔軟に対応する。研究実施をホームページなどに掲載する。

5. 発表論文

1. 黒田 達夫：若年発症のがん。臨床外科 68：564-568, 2013
2. Yamamoto Y, Fukuda K, Fuchimoto Y, Matsuzaki Y, Saikawa Y, Kitagawa Y, Morikawa Y, Kuroda T.: Cetuximab promotes anticancer drug toxicity in rhabdomyosarcomas with EGFR amplification in vitro. *Oncol Rep.* 2013 Sep;30(3):1081-6. doi: 10.3892/or.2013.2588. Epub 2013 Jul 4
3. 佐藤聡美, 瀧本哲也：小児がん経験者の認知機能アセスメント。日本小児血液・がん学会雑誌 50, 386-391, 2013.
4. 石田也寸志, 樋口明子, 山崎由美子他：がん患者向け情報提供ツールに対する小児がん関係者によるアンケート調査。日本小児血液・がん学会雑誌 50(1):92-99, 2013.
5. 石田也寸志, 有瀧健太郎, 浅見恵子, 大園秀一, 前田美穂, 山口悦子, 堀部敬三, 加藤俊一, 藤本純一郎, 黒田達夫：小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査。日本小児血液・がん学会雑誌 50(2): 220-226, 2013
6. 前田美穂：慢性疾患と妊娠・周産期・トランジション 小児がん経験者。小児科診療 76：1941-1946, 2013
7. Schmiegelow K, Levinsen M, Ishida Y et al: Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013 Jul 1 ;31(19):2469-76. doi: 10.1200/JCO.2012.47.0500. Epub 2013 May 20.
8. Sato I, Higuchi A, Ishida Y, et al: Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 2013 Oct 17. doi:10.1007/s11136-013-0555-x. Epub 2013 Oct.
9. Ishida Y, Maeda M, Urayama KY et al: Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2013 Oct 10. doi: 10.1111/bjh.12602. [Epub ahead of print]
10. Ishida Y, Hayashi M, Inoue F, et al.: Recent employment trend of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-Sectional Survey. *International Journal of Clinical Oncology*
11. Yasushi Ishida, Miho Maeda, Kevin Y, et al: Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2013 Oct 10. doi: 10.1111/bjh.12602. [Epub ahead of print]
12. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Ioka A, Tsukuma H. : Conditional survival for longer-term survivors from 2000-2004 using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. *BMC Cancer.* 2013 Jun 22;13:304. doi: 10.1186/1471-2407-13-304.
13. Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y : Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. *Hum Pathol* 44(4):526-33, 2013
14. Teshiba R, Tajiri T, Sumitomo K, Masumoto K, Taguchi T, Yamamoto K : Identification of a KEAP1 Germline Mutation in a Family with Multinodular Goitre *PLOS ONE* 8(5) : 1-8, 2013

6. 研究組織

①研究者名	②分担する究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
黒田 達夫	研究総括	慶應義塾大学 小児外科 (前日本小児がん学会副理事長) (同上)	教授
藤本 純一郎	小児がん学会登録・長期フォローアップ総括	国立成育医療研究センター研究所 小児がん疫学臨床研究センター (同上)	センター長
瀧本 哲也	情報システム構築	国立成育医療研究センター研究所 小児がん疫学臨床研究センター 登録データ管理室 (同上)	室長
前田 美穂	長期フォローアップモデルネットワーク構築	日本医科大学 小児科 (同上)	教授
石田 也寸志	晩期合併症調査	愛媛県立中央病院 小児医療センター (同上)	センター長
田口 智章	日本小児外科学会悪性腫瘍登録との連携	九州大学大学院 小児外科 (同上)	教授
三上 春夫	地域がん登録との連携システム	千葉県がんセンター研究所 がん予防センター (同上)	部長
松田 智大	地域がん登録モデルとの連携	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 地域がん登録室 (同上)	室長
井岡 亜希子	大阪地域がん登録モデルの検討	大阪府立病院機構大阪府立成人病センターがん予防情報センター企画調査課 がん疫学 (同上)	参事
清谷 知賀子	長期フォローアップ体制整備	国立成育医療研究センター 血液腫瘍科 (同上)	医員
池田 均	日本小児がん学会登録	獨協医科大学越谷病院 小児外科 (同上)	教授

小林 良二 笹原 洋二 麦島 秀雄 気賀沢 寿人 工藤 寿子 浅見 恵子 堀 浩樹 堀部 敬三 井上 雅美 小林 正夫 岡村 純 稲田 浩子 足立 壮一	長期フォローアップ・二次がん調査分担
--	--------------------