

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

小児がん治療患者の長期フォローアップと
その体制整備に関する研究

(H19-がん臨床-一般-012)

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 藤 本 純 一 郎

平成22 (2010) 年 4 月

小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究

主任研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所 副所長

研究要旨 小児がんの治療成績を向上させ、QOL 向上を含めた長期予後の改善を図るには、臨床研究の推進を中心として小児がん登録体制と小児がん経験者の長期フォローアップ（FU）実施体制を同時に整備する必要がある。本研究班では、統一した方針に基づいて、小児がん経験者の長期 FU 実施体制を整備し、早期介入による晩期障害予防や軽減、情報収集と発信、QOL 向上を目指すとともにコホート研究が実施可能な体制を整備する。そのため診療科の枠を超えた情報の共有と共通 FU プログラムの作成、長期 FU 拠点モデル病院の構築、長期 FU センター設置を目標としている。また、小児がん登録については、日本小児がん学会等と連携して情報収集とクリーニングを実施できる体制整備を目標としている。長期 FU 拠点モデル病院を 3 年間で 16 施設を設置し、活動を支援する支援者を派遣しながら長期 FU 外来開設とその広報、複数診療科の関与、治療サマリー手渡し活動、FU 対象患者リスト作成等を推進した。長期 FU 外来開設はすべての施設で開設され、その広報も施設ごとに進んだ。FU 対象者リストの整備も進み総数で 5,000 名を超えた。本研究班は小児血液腫瘍の臨床研究を推進する研究グループと連携してきたが、グループが作成した治療サマリーの手渡しや FU 手帳の作成という形で協力した。また、他の小児がん関連の研究班と連携し、総数約 7,000 名の FU 対象者の中での二次がん発症者の概数を調査し 130 名程度の二次がん発症者の存在が示唆された。すなわち、今後、この FU 対象者の集団について疫学研究を実施すれば、二次がん発症に係るより詳細な情報を得ることができる。

小児がん登録については、WEB 登録用システムが完成し、2009 年 12 月からの登録開始が実現した。また、地域がん登録の中での小児がんの登録推進については、千葉県をモデル地区として地域がん登録での必須項目と整合性を図りつつ、小児がん固有の情報収集が可能なプログラム開発を行った。

国内外の関連学会や研究グループならびに研究班等との連携および情報交換、情報共有も進んだ。研究期間 3 年の間に、小児がん経験者における長期 FU の重要性の認識が小児がん診療関係者のみならずより幅広い領域で広まったといえる。また、患者や家族の間でも認識が広がり、治療サマリー入手の希望の問い合わせが各施設で始まりつつある。

長期 FU センター構想については概念に関しては幅広い賛同を得たが研究期間中に具体的に着手するには至らなかった。長期の安定した財源の確保が必須であると考えられた。

分担研究者			教授
石田也寸志	聖路加国際病院小児科 医長	森 鉄也	国立成育医療センター血液腫瘍科 医長
前田美穂	日本医科大学小児科 教授		
草深竹志	日本大学医学部板橋病院小児外科 教授	気賀沢寿人	神奈川県立こども医療センター小児科部長
澁井壯一郎	国立がんセンター中央病院脳神経外科 医長	三間屋純一	静岡県立こども病院血液腫瘍科副院長兼医療安全室長 (平成 19-20 年度)
東 範行	国立成育医療センター眼科 医長	工藤寿子	静岡県立こども病院血液腫瘍科医長 (平成 21 年度)
横谷 進	国立成育医療センター第 1 診療部部長	浅見恵子	新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長
正木英一	国立成育医療センター放射線診療部 部長	駒田美弘	三重大学医学部小児科 教授
池田 均	獨協医科大学越谷病院小児外科教授 (平成 19 年度)	河 敬世	大阪府立母子保健総合医療センター 病院長
坂本なほ子	国立成育医療センター研究所成育社会医学研究部 室長	原 純一	大阪市立総合医療センター 副院長
掛江直子	国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部 室長	西村真一郎	広島大学医学部小児科 准教授 (平成 19 年度~20 年 12 月)
川井 章	国立がんセンター中央病院整形外科 医長	小林正夫	広島大学医学部小児科 教授 (平成 21 年 1 月より)
堀部敬三	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 長	岡村 純	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 部長
瀧本哲也	国立成育医療センター研究所 RI 管理室長	稲田浩子	久留米大学医学部小児科 助教
研究協力者 (長期フォローアップ拠点モデル病院)		A. 研究目的	
小林良二	特定医療法人北楡会札幌北楡病院小児科 部長		統一した方針に基づいて小児がん経験者の長期フォローアップ (FU) 実施体制を整備し、早期介入による晩期障害予防や軽減、情報収集と発信、QOL 向上を目指すとともにコホート研究が実施可能な体制を整備する。そのため診療科の枠を超えた情報の共有と共通 FU プログラムの作成、
土屋 滋	東北大学医学部小児科 教授		
細谷亮太	聖路加国際病院小児科 部長		
麦島秀雄	日本大学附属板橋病院小児科		

FU 拠点病院の構築、長期 FU センター設置を目標とする。小児がん登録では、日本小児がん学会等と連携して情報収集とクリーニングを実施できるシステムを構築する。これらの活動から、小児がん登録から臨床試験へのリンク、そして、治療終了後から長期フォローアップへとつながる体制整備を目指す。

B. 研究方法

本研究を推進するために、他の関連する厚生労働科学研究費補助金やがん研究助成金の補助を受けて実施している研究班ならびに小児がんに関連する学会と連携して活動を行った。具体的には以下に述べる研究班ならびに学会等と連携あるいは協力した。

関連研究班ならびに学会等

- ・厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班（主任研究者、堀部敬三）
- ・厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」班（主任研究者、堀部敬三）
- ・厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「働き盛りや子育て世代のがん患者やがん経験者、小児がんの患者を持つ家族の支援の在り方についての研究」班（主任研究者、真部 淳）
- ・厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究」班（主任研究者、池田 均）
- ・がん研究助成金「小児がん克服者のQOLと予後の把握およびその追跡システムの確立に関する研究」班（主任研究者、石田也寸志）
- ・日本小児白血球リンパ腫研究グループ（JPLSG）
- ・日本小児血液学会
- ・日本小児がん学会
- ・日本小児外科学会
- ・日本脳神経外科学会
- ・日本整形外科学会
- ・日本眼科学会
- ・日本放射線腫瘍学会
- ・日本小児内分泌学会

1. 小児がん治療患者の長期フォローアップ (FU) 体制整備

①小児がん治療患者が持つ種々の問題についてがん治療に関わる医師が共通の認識を持つ

1) 共通認識の測定

小児がん経験者の長期FU体制を整備する上で何が障害となっているかについて問題点を整理することを目的として海外での先行研究もあるデルファイ法による調査研究を実施した。

すなわち、表1に示す3つの設問について、経験者が未成年者である場合と成人している場合に分け、小児がん患者や経験者の支援等を行なっている団体の代表者 28 名および小児がん治療に携わる全国複数診療科の医師 32 名を対象に調査を行った。

表1. デルファイ法における3つの設問

3つの設問	
1	小児がん経験者が適切なヘルスケアを継続して受けて行く上で、障害となって

	いるものは何か
2	小児がん経験者が受けるべき長期的なヘルスケアについてのアイデアやビジョン
3	小児がん経験者のヘルスケアを強化していく具体的な方法

なお、デルファイ法による調査は、国立成育医療センターの倫理審査後承認を得て実施した（「デルファイ法を用いた小児がん経験者の長期フォローアップに関する意識調査」平成19年10月31日審査、平成19年11月22日承認、平成20年4月28日迅速審査、平成20年5月15日承認）。

2) 内分泌学的問題に関する共通認識

小児がん経験者が抱える問題のうちもっとも頻度が高い内分泌障害についてその内容、介入方法などについて情報提供し、各種学会や研修会等で啓発活動を実施した。

3) 放射線診断・治療に関する共通認識

放射線治療による副作用を早期に把握しQOL向上を目指すとともに新たな治療法開発に必要な放射線診断・治療情報のあり方について検討した。

4) 網膜芽細胞腫に関する長期FUの問題点

眼球温存療法が主体となるにつれて長期FUの必要性が高まってきつつある状況で、現状分析と対策について検討した。

②長期FU診療体制のモデル病院（長期FU拠点モデル病院）

全国に長期FU拠点モデル病院を複数設置し、FU外来開設、小児がん経験者への情報提供ならびにフォローされていない小児がん経験者の掘り起こしを目指した。長期FU拠点モデル病院は地域性、機能別に、大学病院、小児病院、がんセンター等14箇所を平成19年度に選択した。平成21年度はさらに2施設（こども病院、一般総合病院各1施設）を追加し合計16施設とした。各モデル病院には、希望に応じた支援者配置を実施した。これらの病院の役割は、1) 長期FU外来開設、2) 長期FU外来における複数診療科の関与の推進、3) 長期FU外来開設に関する広報、4) 他機関で治療を受けた患者の受け入れ、5) 長期FU対象者リスト作成、6) 長期FU拠点モデル病院間での情報共有、を依頼した。また、JPLSGの長期FU委員会ならびにがん研究助成金・石田班と連携し、1) 治療サマリーの患者・家族への手渡し、2) FU用リスク分類の試行、3) 長期FU患者における二次がん発症調査、を行った。

③小児がん経験者における二次がん発症に係る調査研究計画

小児がん経験者における晩期合併症の中で、生命を脅かすという点では二次がんが最も重要である。しかしながらわが国では、小児がん経験者における二次がん発症に関する精度の高い調査はない。そこで、本研究班で設置した長期FUモデル病院を中心として、関連研究班の協力を得て詳細な調査を行う計画を立てることとした。そのための予備調査をアンケート形式で実施した。

④小児がん診療ならびに小児がん経験者のFUに関連する他学会等との連携

日本小児がん学会、日本小児血液学会、日本小児外科学会、日本脳神経外科学会、日本整形外科学会、日本眼科学会、日本放射線腫瘍学会等、小児がん診療に直接関連する診療科医師らが参加する学会、あるいはフォローアップすべき病気で

もっとも頻度が高い内分泌障害に関わる日本小児内分泌学会と種々の連携を行った。多くの学会では学会ごとに実施中の疾患登録に係る情報提供と共有を行った。一方、フォローアップに積極的に関与しつつある学会からはガイドライン作成に係る情報提供と共有を行った。

⑤長期FUの中央拠点を作る

長期FUの中央拠点が持つべき機能について討議をした。また、小児がん経験者が抱える具体的問題を専門家が検討してあるべき方向性を示す小児がん経験者コンサルテーションシステムをWEBプログラムとして開発した。また、外国の進んだ長期FUシステムを調査するため、イタリア、イギリスを訪問した。

2. 小児がん登録体制整備

学会主導で実施されている各種のがん登録の実態を把握した。また、日本小児がん学会が実施している「小児がん全数把握登録」事業を推進するシステム構築の開発を行った。

地域がん登録における小児がんの登録推進については、千葉県をモデル地域として設定し、千葉県庁、千葉県地域がん登録（千葉県がんセンター）および千葉県こども病院と連携し、地域がん登録をベースとしつつ小児がん固有の重要情報を集積できるプログラム開発を実施した。

また、がん登録に係る研究班の連携と情報交換を図るがん登録関連研究班・主任研究者連絡会議（世話人、国立がんセンター・祖父江友孝部長）に参加し、わが国におけるがん登録全体の仕組みや進捗について情報交換するとともに、小児がん登録に対する理解を求めた。

さらに、国際がん登録協議会(International Association of Cancer Registries, IACR) が計画中の小児肉腫発生に係る疫学調査研究について共同研究の可能性について情報収集を行った。

3. 広報活動

学会や研究会での発表、一般の方を対象とした成果発表会での発表や座長、親の会・家族の会ならびに支援団体が主催する研修会等での発表を通じて広報活動を行うとともに啓発活動を展開した。また、他の研究班で開設した小児がんに関する情報発信ホームページにコンテンツ提供を行った。

C. 研究結果

1. 小児がん治療患者の長期フォローアップ (FU) 体制整備

①小児がん治療患者が持つ種々の問題についてがん治療に関わる医師が共通の認識を持つ

1) デルファイ法による共通認識の測定

表1に示す3つの設問について、経験者が未成年者である場合と成人している場合に分け、小児がん患者や経験者の支援等を行なっている団体の代表者（以下、家族・支援者）28名および小児がん治療に携わる全国複数診療科の医師（以下、医師）32名を対象に調査を行った。概略を表2に示す。患者・支援者は概して、長期FUを実施する施設の整備、治療サマリーの作成およびFUプログラムの整備などといったハード面での整備が重要であるとの意識が高かったが、医師は、医療側患者側双方でのFUの重要性の認識や医師側の説明不足などといったソフト的な課題が重要であるとの認識が高かった。また、医師には項目

として出てこず、患者・支援者のみで高い共通認識と思われたものは、医療費助成であった。そのため具体的な方針としては、外来診療における「長期フォローアップ加算」、「晩期合併症あり」を小児慢性特定疾患治療研究事業医療費受給資格に加えること、などが上位に上がっていた。これらは行政からの支援も必要な項目である。

表2. デルファイ法による調査結果

上位にあげたもの	
家族	長期的なフォローを実施する専門医・専門機関の不足
医師	長期FUに対する必要性の認識不足
具体的方策等	
家族	①長期FU外来体制整備 ②複数診療科、医療機関の連携 ③全国均一受診が可能なFU制度 ④全国共通FUガイドライン
医師	①経験者・家族への啓発（正しい理解） ②治療サマリー ③継続的医療 ④長期FUシステム ⑤リスク別FUプログラム

2) 内分泌学的問題に関する共通認識

小児がん経験者の晩期合併症として内分泌障害は頻度が最も高い。また、病型や治療法によっては治療中から内分泌学的関与が必要な場合もある。内分泌障害は早期介入によって改善が期待できる分野でもあり、知識の共有と専門家の関与が重要である。本研究班では、小児がん経験者の持つ内分泌障害の特徴と介入方法について共通認識を持つことを目標とした。そのために、日本小児内分泌学会のChildhood Cancer Survivor委員会の活動と連携し、①小児がん治療体系における内分泌学的介入の場面の整理、②内分泌合併症を念頭に置いた長期FUガイドラインの作成、を目指した活動を開始した。平成22年3月現在、長期FUガイドラインは間もなく完成する段階まで来た。また、日本小児内分泌学会が主催する学術集会において、小児がん経験者の内分泌合併症についての知識を普及するためのシンポジウムが企画されたが、そこで、同学会員に対して小児がん経験者の持つ内分泌障害や本研究班の活動紹介を含め、関係者への啓発活動を行った。また、その他多数の学会において小児がん経験者の持つ内分泌障害についての啓発活動を行った。

3) 放射線診断・治療に関する共通認識

放射線診断ならびに放射線治療は小児がんの治療体系の中では欠くことのできない手段であるにも関わらず、最近まで体系的な取り組みや適切な評価は十分にはされてこなかった。本研究班では、放射線診断・治療分野の専門家とも連携し、同分野からの提言を共通認識とする仕組みを作っている。日本放射線腫瘍学研究グループ(JROSG)では小児がんの専門家が集まって小児腫瘍グループを形成しているが、このグループが小児がんに対する多施設共同研究において「小児放射線治療委員会」を担ってきており、放射線治療ガイドラインを作成してきている。小児がん経験者における放射線障害の把握と分析には放射線治療の詳細データの保管が必要であり、その仕組みの構築が重要であることが述べられてい

る。また、すでに長期FUを見据えた治療内容報告書の原案も出来上がっており、今後、このフォームの一般化について検討する必要がある(参考資料1 小児がん経験者のための放射線治療報告書)。

4) 網膜芽細胞腫に関する長期FUの問題点

近年、網膜芽細胞腫の治療戦略が大きく変わり、抗がん剤や放射線照射等による眼球温存療法が主体となりつつある。その結果、局所再発、浸潤・転移、白内障、角膜症、網膜症などの各種合併症やそもそもの視力予後もつねに考慮に入れた長期FUが必要になってきている実態が明らかになった。網膜芽細胞腫の治療経験はもっぱら少数の眼科医によって担われてきたという経緯もあるため、今後は幅広い関係者との情報の共有が必要である。

②長期FU診療体制のモデル病院(長期FU拠点モデル病院)

初年度、全国の14施設を長期FU拠点モデル病院として設定した(表3)。設定するにあたっては、地域性、病院機能(小児病院、大学病院、総合病院、がんセンターなど)および実績を考慮した。平成21年度には2施設を追加し16施設とした。

表3. 16箇所の長期FU拠点モデル病院

小児病院	<ul style="list-style-type: none"> ・国立成育医療センター ・神奈川県こども医療センター ・静岡県立こども病院 ・大阪府立母子保健総合医療センター
大学病院	<ul style="list-style-type: none"> ・東北大学医学部小児科 ・日本大学附属板橋病院小児科 ・日本医科大学小児科 ・三重大学医学部小児科 ・広島大学医学部小児科 ・久留米大学医学部小児科
総合病院	<ul style="list-style-type: none"> ・札幌北楡病院小児科 ・聖路加国際病院小児科 ・国立病院機構名古屋医療センター小児科 ・大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
がんセンター	<ul style="list-style-type: none"> ・新潟県立がんセンター新潟病院小児科 ・国立病院機構九州がんセンター臨床研究部

長期FU拠点モデル病院の役割として表4に示す項目を期待した。

表4. 長期FU拠点モデル病院の役割

当面	<ul style="list-style-type: none"> ①小児がん経験者のためのフォローアップ外来(FU外来)の開設 ②FU外来開設の広報、宣伝 ③自施設治療者以外の患者の受付 ③治療サマリーの普及 ④FU対象者のリスト作成 ⑤問題点の報告
将来	<ul style="list-style-type: none"> ①継続的取り組み ②FUプログラムの実施とレビュー ③各種疫学研究への参加

本研究班がスタートした平成19年4月にすでに長期FU外来を開設していた施設は14施設中3施設だったが、平成21年度末には16施設すべてで長期FU外来を開設することができた。

長期FU拠点モデル病院16施設中4施設は通常の血液・腫瘍外来と長期FU外来を一緒に行っている。外来開設頻度は、1か月に1回が1施設、1か月に2回が3施設、1週間に1回が8施設(3施設は血液・腫瘍外来と一緒にやっている)、1週間に2回が2施設(1施設は血液・腫瘍外来と一緒にやっている)、1週間に3回が1施設(血液・腫瘍外来と一緒にやっている)であった。また不定期に行っているとの施設が1施設あった。長期FU外来の医療者の構成は、小児血液腫瘍医の他に、施設内の小児内分泌医、小児循環器医、産婦人科医、泌尿器科医、選任看護師、臨床心理士、相談員、ソーシャルワーカー、施設外では、小児循環器医、小児神経医、小児内分泌医、小児外科医、歯科医、コーディネーターなどである。また施設内あるいは他施設のさまざまな専門医への紹介のシステムも多く、多くの病院で確立されつつある。また他施設で治療を受けた経験者を受け入れる施設が14施設あり、うち5施設ですでに計60名以上を受け入れた実績があった。

広報活動については、参考資料(参考資料2 長期フォローアップ外来開設の広報①および②)に示すように、地域連携室と連携した広報、パンフレットやポスター作成など大変積極的に取り組む施設もあった。

共通フォーマットによる長期FUの対象者リストについては、ほとんどの施設で完成に近い状態であり、総経験者数は5378名(施設あたり50~738名、平均336名)になっている。

現在JPLSG長期フォローアップ委員会で長期FUのためのガイドラインを作成中である。その中で、小児がんのFUは全員同じではなく、リスクに応じたFUを行うというのを目指している。平成21年に作成したリスク分類(参考資料3 JPLSGによるフォローアップレベル試案)が適正であり、有効性が高いかどうかをこの長期FU拠点モデル病院の患者3895名に当てはめる作業を行った。リスクの程度によりもっとも軽いレベル1から最も高いレベル5までの5段階分類案だが、その結果、レベル1が246名、レベル2が874名、レベル3が1028名、レベル4が1220名、レベル5が527名であった。

上述のJPLSG長期フォローアップ委員会では、治療サマリー作成と手渡し活動、フォローアップ手帳の作成活動が進んでいる。治療サマリーはすでに同様の書類を作り活用している施設もあったが、今回の治療サマリー(参考資料4 JPLSG治療サマリー)については、研究班で作成した長期FU拠点モデル病院の多くで好評を得、手渡し運動の推進役となった。

フォローアップ手帳は、フォローアッププログラムを推進してゆく上で重要なアイテムである。本研究班では、作成段階からその活動に参加してきた。また、試用版の印刷費を研究班で支援した(参考資料5 JPLSGフォローアップ手帳)。同様の取り組みは施設ごとでも進んでおり、イラストを多用したフォローアップ案内や手帳も作成され活用が始まっている(参考資料6 国立成育医療センターにおけるフォローアッププログラム)。

表5. 長期FU拠点モデル病院で明らかになった課題ならびに意識の変化

FU 外来 開設 前	①小児科以外の診療科の協力 ②外来の場所の確保 ③専門看護師の確保 ④15歳以上患者の受入れ ⑤患者のリストの作成
FU 外来 開設 後	①小児科での成人の診療 ②治療サマリーの作成が困難 ③外来枠限定で予約確保が困難 ④広報不足で患者が集まらない
意識 変化	①医療者間で小児がんの長期合併症に対する認識が深まった ②患者・家族に小児がんを総合的に長期に診てもらえるという安心感が生まれた ③血液・腫瘍専門以外の小児科医師や成人診療科関係者での小児がんの長期合併症に対する認識が高まった

長期FU拠点モデル病院での活動を通じて、種々の課題が浮かび上がってきた。表5にいくつかの重要な課題を記載した。医療者の間に長期FUの重要性に対する認識が生まれてきた。また、患者・家族の間には、総合的に長期に診てもらえる、という安心感が広まった。また、研究開始後には、過去のカルテを詳しく調べないと治療サマリーが作成できず時間的余裕がない、外来枠が十分に取れない、成人診療科への橋渡しが難しい、といった新たなテーマが浮かび上がってきた。

②小児がん経験者における二次がん発症に係る調査研究計画

長期FU拠点モデル病院におけるFU対象者リストが相当数に達したため、各種の長期合併症の発生頻度を詳細に解析できる体制が整った。そこで、まず、長期合併症の中で生命を脅かす最も重要な二次がん発症を明らかにすることを目的に計画作成に取りかかった。そこで、本研究班のみならず、がん研究助成金石田班との共同研究として計画し、総数で約7,000名を対象とした発生頻度解明研究を行う計画を立てた。まず予備調査を行った結果、二次がん発症数が約130名程度であることが判明した。

③小児がん診療ならびに小児がん経験者のFUに関連する他学会等との連携

国内学会との連携・協力では、日本脳神経外科学会、日本整形外科学会等におけるがん登録の実態についての情報提供を受け、また、長期FUへつながる視点で今後活動する方向で検討する方針となった。日本小児血液学会ならびに日本小児がん学会とは、疾患登録に関し情報提供を受けた。日本小児外科学会からは神経芽腫の治療やFUに係る状況報告があった。いずれの学会からも本研究班が提案してきた活動に対し支援の意向が伝えられた。日本小児内分泌学会からは、小児がん経験者に対する内分泌学的FUガイドライン作成の進捗状況が報告され、現在最終段階であり近々完成する見込みであることが伝えられた。また、平成19年度には、第41回日本小児内分泌学会学術集会にて「CCSの内分泌障害をめぐって」と題するシンポジウムが開催され、研究班関係者が複数発表し広報に努めた。日本放射線腫瘍学会にお

ける画像情報の保存について標準化の作業状況を含め具体化するための計画が報告された。

放射線科領域からは、治療時の照射野や線量等に関する情報の保存の実施が提案された(表7)。すなわち、日本放射線腫瘍学会では小児がん経験者の長期FUの重要性を認識していただけており、学会内の小児放射線治療委員会が具体的な小児がんに関する放射線ガイドラインを定めている。この中で、晩期合併症に遭遇した場合の基本情報として表7の情報が重要であるとの認識がされている。小児がんに対する各種の臨床試験ではこれらの情報の提出は義務付けられているが、集約された情報をいかに保管し活用するかの仕組みについて、長期FU体制整備と結びつける必要がある。

表7. 晩期合併症を考慮するために必要な放射線治療情報

①大きな照射の修正を行った場合を含む治療を行った位置決め写真や照射野写真(リニアックグラフィあるいはポータルイメージ)のコピー
②放射線治療報告用紙(放射線治療CRF)
③必要な部位及び規準点における投与線量、毎日の線量、累積線量を含む患者の放射線治療記録(各施設で使用している照射録用紙)のコピー

海外の活動との協力・連携については、積極的な海外研修、学会・研究会発表を図るとともに、当該分野における著名な専門家との意見交換を行った。具体的には、1) 米国 St. Jude 小児病院の Hudson 博士から Children's Oncology Group が開始した長期FUに特化した Umbrella 計画に関する情報提供、2) 英国 Birmingham 大学 Hawkins 博士から British Childhood Cancer Survivor Study における地域小児がん登録と連携した小児がん長期FUの内容と成果に関する情報提供、3) 北米 childhood Cancer Survivor Study の統計解析責任者である Yasui 博士からの二次がん発症調査に関する重要意見交換、等である。

2. 小児がん登録体制整備

①日本小児がん学会「小児がん全数把握登録」への協力

日本小児がん学会が実施する「小児がん全数把握登録」は、①国際比較が可能な分類による登録(登録病名の見直し)、②関連学会との連携と情報の共有、③日本小児血液学会による「小児血液腫瘍性疾患登録」と類似のインターフェイスによるオンライン登録、によって、悉皆性の高い登録を目指している。また、この登録は、日本小児血液学会が実施する疾患登録とも連携しており、我が国最大の小児がんに係る情報データベースとなりうる。本研究班は、その計画の中で基盤整備ならびに情報管理に係るあり方を検討することを目的として参画した。小児がん全数把握登録はWEBベースの登録を基本とした。いくつかの改訂の結果、平成21年度にインターネット上で動作する登録プログラムが完成した(参考資料7 小児がん全数把握登録の登録画面)。この間、施設医師向けの登録マニュアル作成や日本小児血液学会の登録担当者との打合せを断続的に実施した。日本小児がん学会が作成した研究計画書は、学会が設置した、外部委員を含む研究審査委員会

で倫理面を含む審査を受け承認を得ている。その後、学会総会等での会員に向けた公表等を経て、平成21年12月より小児がん全数把握登録が開始した。現在、順調に登録が進行中である。

②地域がん登録における小児がん登録の推進

千葉県をモデル地域として、県庁、千葉県地域がん登録センター（千葉県がんセンター）および千葉県こども病院と協力し、小児がんの登録を推進できるシステム作りを検討した。その結果、①小児科の現場は超多忙である現状を考えると類似の登録は可能な限り避けるべきであること、②地域がん登録が求める収集項目は小児がんではなじみがないものが多いこと、③小児がんでは他の情報や長期予後情報等は重要であること、が判明した。その結果、日本小児がん学会の小児がん全数把握登録が収集する病名情報を取り入れることが可能な登録用プログラムを作成し、地域がん登録データベースと連携できる形とした。プログラムの基本形が本年度完成した（参考資料8 千葉県地域がん登録における小児がん登録用追加プログラム）。

③がん登録関連研究班・主任研究者連絡会議

国立がんセンターの祖父江部長が中心となり、地域がん登録、院内がん登録、臓器別がん登録の間での情報交換と調整に係る取組が始まった。その中で小児がん登録も取り扱うこととなったため、本研究班へ参加要請があった。小児がん登録に係る状況や研究班の活動報告とともに小児がんに関する問題について情報提供を行い、小児がんならびにその登録に関して意識を深めてもらうことに役だった。

平成21年度はがん対策推進計画が施行されて3年目となり中間見直しとなることから、特に、過去3年間での進捗と今後の計画についての意見をまとめた。

④International Study of Non-CNS Embryonal Tumors (ISET)への参加の可能性

国際がん登録協議会(IACR)が支援して現在ISETと呼ぶ小児がん発生に係る疫学研究が進行中である。過去の経緯から、我が国が参加を表明していたが担当者の引退に伴い現状把握が困難となった。そのため、今回、ISET 会議に参加し情報収集した。その結果、Wilms 腫と神経芽腫について、居住地域ベースのがん登録の仕組みで発症を捕まえ、さらにゲノム解析研究も含む内容であることが判明した。現時点では、我が国が積極的に参加するのは困難と考えられる。

3. 広報活動

本研究に関する広報ならびに啓発活動を積極的に実施した。主なものを文末に参考資料（参考資料9 広報ならびに啓発活動一覧）として掲載した。研究班成立後、各種学会でのシンポジウム開催や特別講演依頼が増加し、また、患者・家族の会が主催する講演会や研究会などへの参加要請も大変増加した。患者・家族ならびに支援者が主催する研修会等への積極的に参加啓発活動を展開するとともに連携強化に努力した。マスコミでも複数回紹介され、研究活動の注目度の高さを示した（参考資料10 新聞報道）。

成育医療研究委託事業で本年度に成立した研究班「小児がん教育・情報センターの構築」（研究代表者：国立成育医療センター、森 鉄也）と連携し、本研究班の活動内容に関する紹介コンテンツを提供した（参考資料11 小児がん情報セ

ンターでの研究班紹介）。

【リンク】

小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究

<http://ccrs.ncchd.go.jp/research/research10/tabid/157/Default.aspx>

D. 考察

小児がんの治療成績が向上し長期生存する患者が増加するに伴い、晩期合併症という新たな課題が浮かび上がってきた。欧米では、晩期合併症の重要性はかなり以前より認識され取り組みが進んでいるが、わが国では臨床研究の基盤整備が進む中でようやく認識されるようになった。一方、がんの正確な罹患と死亡の把握はがんの克服を目指す取り組みの中の基本中の基本であるにも関わらず、わが国全体として取り組みが極端に遅れている。小児がん経験者が持つ多様な課題あるいは施設としてFUする場合の問題点などについては検討、治療終了後に患者や家族が保有しておくべき情報についての整理と提案等については他の関連する研究班や研究グループで行われている。本研究班の役割はそれらの具体的な課題や提案を解決し実現するために必要な環境整備ならびに基盤整備である。

まず、医療関係者ならびに患者・家族に、長期FUの重要性について啓発、広報する活動が重要であると考えられた。そこで、小児がん治療に関わる医療関係者らの間で、どのようなコンセンサスがあるのかについて調査した。実施に当たっては、比較が可能となるように、患者を支援するエキスパートにまで調査を広げた。結果に記載したように、医療関係者ならびに支援者の間では重要と思われる項目の多くが同一だったが、優先度には差があった。本研究が提案してきたFU拠点病院設置、FUプログラム作成と実行、FU中央センター設置、などは両者から重要項目として上がってきており、本研究の方向性が正しいと確信できた。一方、優先度が異なっていた点、すなわち、医療関係者らは医師のみならず患者や家族の意識向上を上位にあげたが、支援者らは施設やプログラムといったハードウェア整備を重要視していた、という結果は相互の認識の違いを明確にできた点で重要であると思われる。今後、両者が互いの立場を十分に理解しながら活動を進める上での重要な参考となる。

本研究では、長期FU拠点モデル病院を複数設定しネットワークを形成することで情報収集と情報共有を図り、かつ、小児がん経験者や家族への情報提供の場とし、受診を促進することを目標のひとつとした。平成20年度までは14施設で活動を進めたが、平成21年度には2施設を追加した。今後、本研究活動が継続するならば、FU拠点モデル病院が設定されていない地域を補足した形で新たに施設を定め、より広範なネットワークを構築することが重要と考えられる。

班会議や関連会議・集會等で長期FU拠点モデル病院の指定要件が明確ではないとの意見があった。基本的には、長年にわたって長期FUの重要性を認識した活動を展開してきた実績を持つ意識の高い施設を中心として、地域の基幹となるべき施設、異なる機能の病院等を考慮して選定してきた。研究開始当初はむしろ、研究班の活動が敬遠されがちだったことから考えると、積極的に参加を表明する施設が出てきたことは医療関係

者の意識向上の表れであると評価できるのではないだろうか。

長期 FU 拠点モデル病院を設置するに当たり、各施設で活動を担う支援員の雇用を研究班として担保した。このシステムはすべての施設から大変好意的な評価を受けた。例えば、「いままでやりたかったのだが、なかなかできなかった。大変助かった。」「出口は FU だが、臨床試験への患者登録の段階から関与してもらった結果、医師らの負担が減った。」「他の診療科からうらやましがられたし、そのような職種が病院にとって重要である、という意識が芽生えた。」、などの反響があった。病院内で、支援者を雇用する動きも少しずつ生じてきている状況であることは、研究班の副次的波及効果ともいえる。

長期 FU 拠点モデル病院における FU 対象者リストの充実も進み平成 21 年度末には 5,000 名を超えた。このレベルになると、さまざまな調査研究が可能となる。たとえば、JPLSG 長期フォローアップ委員会が作成したリスク分類(案)を試用し有効か否かの検定に応用しつつある。また、晩期合併症として重要な二次がんに関する発症頻度を解析する場合にも活用できると考えられる。本年度、他の研究班と共同して予備調査を実施した結果、約 130 名の二次がん発症者の存在が明確になった。すなわち、本研究班で構築した長期 FU 拠点モデル病院のネットワークを維持、活用すれば、患者のフォローアップを従来よりも高い確実性の下に実施できる。このネットワークを活用すれば、二次がん発症ならびにその他の晩期合併症発症を経年的に検出、分析できることを示している。

長期 FU 拠点モデル病院の協力を得て、JPLSG 長期 FU 委員会が作成した治療サマリーの手渡し活動を展開した。また、このような活動を施設内にとどめず、活動の紹介を患者・家族の会の会合等で広報、宣伝をした結果、患者・家族の側から主治医に「治療サマリーをください」という問い合わせも増えてきている。

以上、長期 FU 拠点モデル病院設置、長期 FU 外来開設、治療サマリー手渡し、等の活動を開始し、広報・啓発がかなりの成果を上げたと考えている。その成果が、学会や研究会ならびに各種研修会、一般公開講座等での特別講演やシンポジウム、ワークショップでの数に反映していると思われる。

研究班発足当時、重要な柱と位置付けた長期 FU 中央センター構想については、構想のみで研究期間が終了した。医療関係者ならびに患者・家族からは賛同の声が高くその設立は急務であることは間違いがない。しかしながら、長期にわたる資金や体制をどのように構築するかについて、明確な見通しが立てられなかったため、将来への課題として残った。国からの安定した資金支援が必須であると言える。

なお、研究活動を通じて以下の 3 項目が長期 FU には必須であることが明確になった(表 8)。これをメッセージとして医療関係者や患者・家族ならびに支援者に発信し続けた。

表 8 小児がん経験者の長期フォローアップに必須の 3 アイテム

- ・治療サマリー
- ・長期フォローアップ手帳
- ・フォローアッププログラム

がんの正確な罹患と死亡の把握はがんの克服を目指す取り組みの中の基本中の基本である。この原則は小児がんにも当然あてはまるものである。一方、小児がんの場合は、生存期間も長いいため、生死のみの情報だけではなく QOL を指標とした追跡が必要である。また、長期追跡でのみ把握可能な QOL 情報を新しい治療戦略に組み入れる必要がある。すなわち、小児がん登録と長期 FU は、小児がんの治療成績(生死だけではなく QOL を含む)を向上させるための車の両輪である、とのコンセプトを発信し続けた。

このコンセプトに従って、計画を立て推進した。具体的には、各種学会が実施する登録の基盤整備や実施支援という形で研究班として関与した。日本小児がん学会が実施する実数把握登録事業に期待するものは大きい、小児固形腫瘍の研究グループのまとまりとの関係で登録率が左右される可能性が高い。また、小児がんのうちでかなりの頻度を占める脳腫瘍については、脳神経外科を中心に診療が行われてきた経緯もあるため日本小児がん学会登録への協力を得るためには脳神経外科学会や脳腫瘍学会等への積極的な働きかけが必要である。研究班としては、国際分類に耐えうる登録内容とし、かつ、登録者への利便性を確保するシステム構築は如何にあるべきかを課題として研究協力してきた。最終年度に WEB ベースの登録システムが完成し、平成 21 年 12 月に登録が始まるころまで達成できた意義は大きい。悉皆性を担保する登録は如何にあるべきかという課題は研究テーマとして残るが、まずは、小児がん学会を始め関連学会のメンバーの協力を得る活動を強化する必要がある。

悉皆性を担保するためには住民台帳に基づいた登録、すなわち、地域がん登録が基本とすべきことは明白である。本研究では、地域がんとの連携についても検討を加えた。地域がん登録は、成人がんの情報収集を基本としているため、小児がん登録には非該当の項目が多く、また、必要な項目も含まれていない。そこで、小児がん登録に必要な項目も含めて検討し、地域がん登録のデータベースにリンクできるプログラムを試作した。すなわち、病名については学会が行う登録のものを盛り込み、FU 情報も記入できるものとした。研究期間内にプログラムは完成したが、運用はできなかったため、次の課題として残った。

研究期間中に小児がん登録や長期 FU システムに対し進んだ取り組みをしている諸外国の状況を調査研究した。小児がん登録に関しては、法整備の有無にかかわらず、悉皆性を担保した形で実施している国が多い。そのようなインフラが初めて、希少な小児がんの発症に係る環境要因や遺伝要因の解明研究が可能である。このような研究が国際的なレベルで進行中だが、信頼に足る小児がん登録がない我が国は参加できないと結論せざるを得ない状況は大変残念である。

一方、長期 FU については、諸外国では 20 年以上にわたる歴史があり、すぐれたものが多い。しかし、研究ができるネットワーク構築のみならず、FU の啓発活動や FU 診療体系など患者・家族への情報提供やサービスも同時に実現できるシステムは未だ存在していないことが分かった。今後、我が国の国民性や医療システムの実情に合わせたユニークな体制整備が求められている。

E. 結論

1. 小児がん治療患者の長期フォローアップ (FU) 体制整備

研究期間中に 16 施設で活動を行い、すべての施設で長期 FU 外来機能が確立した。FU 対象患者リストが 5,000 名を超え、疫学研究の母集団となりうると考えられた。他の研究グループで作成した長期 FU のためのリスク分類試案を上記患者にあてはめ試用した。また、治療サマリー手渡し活動を推進した。

医療関係者や患者支援者らの中での長期 FU に係る意識調査を行い、一致点、相違点を明らかにした。

②小児がん経験者における二次がん発症に係る調査研究計画

他の研究班と共同し小児がん経験者における二次がん発症に係る調査研究計画した。上述の患者リスト 5,000 名を含む総数約 7,000 名を対象とした予備調査で 130 名程度の二次がん発症者の存在が示唆された。

③小児がん診療ならびに小児がん経験者の FU に関連する他学会等との連携

研究期間を通じ、他学会との情報共有を行った。

2. 小児がん登録体制整備

日本小児がん学会が実施する小児がん全数把握登録用プログラム開発を支援した。その結果、平成 21 年 12 月に学会の登録が開始した。地域がん登録における小児がんの登録率を高めるため、千葉県をモデルとして検討を開始し、学会が実施する登録内容を参考として地域がん登録データベースと連携可能な小児がん専用登録プログラムの開発を行った。

3. 広報活動

関連学会や研究会での発表を国内外で積極的に行った。また、患者・家族の会主催の研修会にも積極的に参加し、啓発活動を展開するとともに連携を深めた。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

(論文発表)

- 1) 石田也寸志, 柳澤昭昭: 総会記録ワークショップ 2 小児がん, 小児がん 44 (2): 120-121, 2007
- 2) 森口直彦, 石田也寸志, 加藤剛二, 他: 小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討, 日本小児血液学会誌・21 (1): 19-24, 2007
- 3) 大園秀一, 石田也寸志, 栗山貴久子, 他: 小児がん長期フォローアップ調査報告, 日本小児科学会雑誌 111 (11): 1392-1398, 2007
- 4) 石田也寸志: ランゲルハンス細胞組織球症の晩期障害と関連腫瘍, 日本小児血液学会誌 21 (5/6): 289-295, 2007
- 5) 石田也寸志: 小児造血器腫瘍患者の長期生存例での骨髄点, 血液フロンティア 17 (2): 69-78, 2007
- 6) Okamoto H, Arii C, Shibata F, Toma T, Wada T, Inoue M, Tone Y, Ksahara Y, Koizumi S, Kamachi Y, Ishida et al: Clonotypic analysis of T cell reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with severe combined immunodeficiency, Clinical and Experimental Immunology・148: 450-460・2007
- 7) Fukuda, M. Morimoto, T. Suzuki, Y. Shinonaga, C., Ishida, Y: Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats.

Brain Dev・29・644-648・2007

- 8) 石田也寸志: 長期フォローアップ (入院後の長期フォローの必要性和身体的晩期障害), 『新小児がんの診断と治療』, 別冊文雄(編) (p133-142) 診断と治療社, 2007
- 9) Nara K, Kusafuka T, Yoneda A, et al.: Silencing of MYCN by RNA interference induces growth inhibition, apoptotic activity and cell differentiation in a neuroblastoma cell line with MYCN amplification. Int J Oncol. 30 (5): 1189-1196, 2007.
- 10) Sugito K, Kusafuka T, Hoshino M, et al.: Intraoperative radiation therapy for advanced neuroblastoma: the problem of securing the IORT field. Pediatr Surg Int. 23 (12): 1203-1207, 2007.
- 11) Nishina S, Noda E, Azuma N: Outcome of early surgery for bilateral congenital cataracts in eyes with microcornea. Am J Ophthalmol. 2007; 144: 276-280.
- 12) 東館行, 未熟児網膜症の早期手術, 田野保雄(編) 眼科診療プラクティス 17 みんなの硝子体手術 文光堂, 東京, 2007; 199-200.
- 13) 横谷 進: 小児脳腫瘍に伴う内分泌障害の診断と治療, 小児の脳腫瘍 32 (5) 395-399, 2007
- 14) 横谷 進: 脳腫瘍の子どもの内分泌障害への対応, 小児看護 30 (12) 1655-1659, 2007
- 15) 横谷 進: GH 分泌不全性低身長症の小児期の GH 治療から成人期の GH 治療への移行ガイドライン, ホルモンと臨床 55 (4): 357-363, 2007
- 16) 横谷 進: Cushing 症候群, 男性化副腎腫瘍 講義録 小児科学, メジカルビュー社: 318-319, 東京 2008
- 17) 正木英一: 【特集】放射線治療に伴う晩期有害事象 放射線誘発がん, 癌の臨床 53 (5) 331-336, 2007.
- 18) 藤本純一郎, 池田 均: 総会特集記事「小児がん登録キャンペーンシンポジウム: 小児がん登録の現状と分析, そしてこれから」, 小児がん 44 (2): 120-121, 2007
- 19) Akira Kawai, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: Cancer 109 (1): 109-116, 2007
- 20) Teiyu Izumi, Akira Kawai, et al. Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: Special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression. Am J Surg Pathol 31 (1): 85-94, 2007
- 21) Hideto Obata, Akira Kawai, et al. Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan. Cancer 109 (4): 767-775, 2007
- 22) Takuro Wada, Akira Kawai, et al. Construct validity of the Enneking score for measuring function in patients with malignant or aggressive benign tumours of the upper limb. J Bone Joint Surg 89-B (5): 659-663, 2007
- 23) Robert Nakayama, Akira Kawai, Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: Characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma. Modern Pathology 20: 749-759, 2007
- 24) Yukio Kawakami, Akira Kawai, et al. New approach for assessing vascular distribution within bone tumors using dynamic contrast-enhanced MRI. J Cancer Res Clin Oncol 133: 697-703, 2007
- 25) Makoto Endo, Akira Kawai, et al. Prognostic implications of glucose transporter protein-1 (Glut-1) overexpression in bone and soft-tissue sarcomas. Jpn J Clin Oncol 37 (12): 955-960, 2007
- 26) 堀留徹三, 他, 日本小児血液学会疾患登録委員会 疾患登録の手引き 日本小児血液学会雑誌 第 21 巻 第 5/6 号 付録 2007
- 27) Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Childhood