

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：29-3B

課題名：NCCHD lifetime cohort を基盤とした小児血液・腫瘍患者の長期フォローアップ情報の収集

主任研究者 (所属施設) 国立研究開発法人 成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 小児がんセンター・センター長 松本 公一

(研究成果の要約) 小児血液・腫瘍疾患の患者によるコホートは、様々な合併症や社会的環境を調査する重要な対象となり、多岐にわたる晚期合併症や社会的問題について、学会疾患登録や、診療中でのフォローアップのみでは収集できない貴重な情報を集めることができる。小児血液・腫瘍患者の長期フォローアップについてはまだ体制整備の途上であり、NCCHD lifetime cohort のシステムは、本邦における長期フォローアップのモデルケースとなりうる。さらに、収集された長期的な転帰や晚期合併症の頻度を踏まえ、ゲノム情報との関連を検討することで、遺伝的多型のパターンによる合併症リスクなどの推測が可能となり、より個別化したオーダーメイド医療の実現が期待される。

研究開始から3年で「NCCHD lifetime cohort」の体制が整備でき、登録患者も令和2年3月現在、約450例まで拡大することができた。今回、215名の小児がん経験者の心理状態「不安・恐怖」について検討を行なった。24%のCCSが病気や治療に対する不安・恐怖を感じていた。治療終了後2年にその傾向は強く、固形腫瘍の経験者は血液腫瘍の経験者よりも強く感じていた。今後、フォローアップデータを積み重ね、医療面・社会面・心理的側面など多様な側面から分析し、小児がん経験者の長期フォローアップを可能とするより有用な方策構築を目指す。

1. 研究目的

小児血液・腫瘍性疾患の治療成績はこの30-40年で劇的に向上し、多剤併用の化学療法によって多くの病型で80%をこえるような長期生存率が達成された。そのため、小児血液・腫瘍性疾患の治療をさらに改善するためには、治癒率のさらなる向上を目指すと同時に合併症に対する配慮も必要である。特に小児は成人に比べて疾患の治癒後の生存期間が長いこともあり、小児がん経験者 (Childhood Cancer survivor) に生じる晚期合併症がより重要である。

しかし、小児血液・腫瘍性疾患の治療後に生じる晚期合併症は多岐にわたる。さらに、実際の臨床症状として発現するのは治療終了から数年～数十年が経過してからのこともあり、合併症の頻度を把握するのは困難であった。小児血液・腫瘍性疾患の治療法をより正確に評価し、さらなる治療法の改善につなげるためには、晚期合併症の有無を含めて健康状態を長期的に評価できる「小児血液・腫瘍性克服者のコホート」の構築が必要不可欠である。

本研究では、国立成育医療研究センターで血液・腫瘍性疾患と診断され治療を受けた患児を対象として、定期的かつ長期的に健康状態の把握が可能な「NCCHD lifetime cohort」を作成し、長期フォローアップデータを収集することを目的としている。このようなコホートをもとにした前方視的な調査研究を行い、さらに、コホートの登録患者のゲノム情報とあわせた解析を今後の目標とする。

2. 研究組織

研究者	所属施設
松本 公一	小児がんセンター
加藤 元博	小児がんセンター
瀧本 哲也	小児がんセンター
清河 信敬	小児血液・腫瘍研究部
浦山 ケビン	社会医学研究部

3. 研究成果

NCCHD lifetime cohort を用いた調査票を初回用と継続調査用の2種類作成し、同

意を含め、継続的に調査が可能となる体制を整備した。

1) NCCHD lifetime cohort の登録・解析

国立成育医療研究センターで診療された患儿を対象として「NCCHD lifetime cohort」を作成し、同意を得た上で、基礎情報と長期フォローアップデータを収集した。長期フォローアップ調査内容は、健康状態・合併症の有無・社会的状況（就学・就労を含む）など188項目にわたり、初年度の2018年度は新規登録者200名に送付し、160名から回答を得た（回答率80%）。2019年度は、新規登録者114名に送付し、78名から回答を得た（回答率68%）。2020年度調査は、新規登録者48名、継続者277名であり、継続者について、2回目実施者（前年度登録者）112名、3回目の実施者（前々年度登録者）165名を対象として調査を行なった。

2020年度は、新規登録者48名に送付し、32名から回答を得た（回答率67%）。また、今年度が2回目の参加となる継続者112名を対象に調査票を送付し、74名から回答を得た（回答率66%）。3回目の参加となる継続者165名を対象に調査票を送付し、112名から回答を得た（回答率68%）。また、4名から次回調査の辞退申請があった（辞退理由は不明）。

心理状態「不安・恐怖」の分析は、心理状態の分析は2018年度、2019年度に回収された共通質問紙の回答結果246件分のうち、5歳以上の小児がん経験者215例を対象に行った。病気や治療に対し、不安や恐怖を感じている小児がん経験者は52名（24%）であった。治療終了後2年にその傾向は強く、固形腫瘍の経験者は血液腫瘍の経験者よりも強く感じていた。また、ロジスティクス回帰分析により、診断時年齢、家庭経済の状況（所得）、消化器症状の有無、神経系症状の有無に「不安・恐怖あり」との関連性が認められた。

2) 小児血液・腫瘍疾患患者を対象とした検体収集

2020年度に当センター小児がんセンター

を受診した小児血液・腫瘍疾患が疑われる新規患者36名、再発患者11名に対して、フローサイトメトリーによる細胞マーカー解析を行なった他、22名に対して融合遺伝子解析を行って詳細な診断情報を収集し、コホート構築の基礎とした。長期フォローアップ情報を取得するためのコホートには、400名を超える登録患者と、そのコホートを中心とした正常検体・腫瘍検体の保存体制を整備することができている。多型の特定による有害事象の予測については期待がもたれる。

現在までに、急性リンパ性白血病患者を対象として、チオプリン代謝に関するNUDT15遺伝子の多型1)のタイピングを行い、メルカプトプリンにより誘導される二次がんの発症とNUDT15多型が有意に関連することを検証した。また、ラブドイド腫瘍の患者の16例中8例がSMARCB1のバリエントを遺伝的背景に持つことを示した。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究の遂行においては、

(1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子に関する倫理指針」を順守する。

(2) 研究代表施設である国立成育医療研究センターおよび、それぞれの参加施設の倫理審査委員会の承認を得て遂行し、Lifetime cohortの参加者には登録することの利益および不利益を十分に説明し、同意の撤回はいつでも可能なこと、また、同意しなくても診療上の不利益はないことを理解していただいたうえで、書面での同意を取得する。

(3) 研究成果を発表する際には個人を識別できる情報の取り扱いには十分な対策を行い、プライバシーの保護に対して配慮する