

小児期の悪性新生物を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の 疫学データとしての利用可能性

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる悪性新生物の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、26 年度は既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）との間で精度を比較し、27 年度は晩期合併症の診療状況把握状況について検討した。疫学データとして、新規診断症例の悉皆性は学会登録データが優れている可能性が高いが、小慢データは今後晩期合併症の診療情報を収集する事で、患者診療の質向上への施策提言に資する疫学データベースになることが期待される。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる悪性新生物の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、26 年度は既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）との間で精度を比較し、27 年度は晩期合併症の診療状況把握状況について検討した。

B. 研究方法

- ① 25 年度に「小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し」作業により、疾患定義を明確化する。
- ② 26 年度学会登録と症例数、性別など基礎的項目の比較検討を、2011 年診断の悪性新生物から「神経芽腫」を選び、データ精度の確認を行う。

- ③ 27 年度進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成 24 年データから抽出し、積極的治療終了 5 年以後の意見書に長期フォローアップを意識した調査項目について検討し、晩期合併症診療情報収集の必要性について検討する。

（倫理面への配慮）

小児慢性特定疾患事業登録データは申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。学会登録データは匿名化されて収集され、本研究分担者には更にデータセンターで統計処理されたデータの形式で提供されている。従ってデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

C. 研究結果

- ① 「診断の手引き」「疾患概要」文、「意見書」

書式の完成：悪性新生物について日本小児血液・がん学会会員を執筆者に指名し、分担執筆して完成させた。「診断の手引き」「疾患概要」文は Web 公開され、臨床医が 27 年 1 月から意見書作成に利用できるようになった。

② 小慢データ、学会登録 2 つのデータベースの比較（表）：2011 年の診断症例は学会登録が 100 例、小児慢性は 113 例。男児症例数は同一であったが、女児は大きく異なった。診断年齢毎の症例数では 0 歳時診断男児が学会登録 20 例に対して小児慢性 13 例、3 歳時診断男児が学会登録 6 例に対して小児慢性 11 例と違いが目立った。小児慢性登録のもう一つの特徴は、6 歳以上診断例が 17 例と学会登録 6 例に対して目立つことであった。

③ a. 神経芽腫：診断時 Stage4 進行神経芽腫で 24 年度に継続申請をしたのは 248 例であった（図）。5 年以上経過している平成 18 年診断以前の症例から急速に申請が減少する。「治療終了後 5 年経過まで助成」の縛りが明確である。一方、24 年継続申請時に寛解状態にあり治療が終了している 95 例の中で、治療後経過観察期間が 5 年以上経過している症例は 33 症例 34.7% ある（平成 20 年診断 20 例、19 年 6 例、18 年 2 例、16 年 2 例、14 年 1 例、9 年 1 例、7 年 1 例）。5 年以上経過して継続申請が必要な理由があった事が想像されるが、その詳細は不明。更にこれらの症例の晩期合併症に関する情報は取られていない。

b. 急性リンパ性白血病：24 年に継続申請をしたのは 3197 例であった。進行神経芽腫と同様に、5 年以上経過している平成 18 年診断以前の症例から急速に申請が減少する。24 年度継続申請時に寛解状態にあり治療が終了している 1690 例の中で、治療後経過観察期間が 5 年以上経過している症例は 469 症例（29.3%）であった（平成 20 年診断 297 例、19 年 131 例、18 年 12 例、17 年 9 例、16 年 3 例、15 年 2 例、14 年

5 例、13 年 3 例、12 年 2 例、11 年 10 年 9 年各 1 例）。再発などの情報が不明瞭で、5 年以後の治療必要性についての情報は得られていない。神経芽腫と同様に、晩期合併症の情報は無い。

D. 考察

疫学データとして、新規診断症例の悉皆性は学会登録データが優れている可能性が高い。一方で診断後長期間の診療状態把握では小慢データ（継続申請意見書）に期待が寄せられるが、現状の意見書には晩期合併症などの情報を得る項目の設定がなく、更にこれまでは「治療終了後 5 年まで申請」の制限があった影響か、期待されたほどのデータは収集できなかった。25～26 年度の「診断の手引き」「疾患概要」文による疾患定義の整備に続き、意見書の改定を行うことで患者診療の質向上への施策提言に資する疫学データベースになることが期待される。

E. 結論

疾患定義が整備され、今後意見書の改定が行われることで、小慢データの疫学データベースとしての利用価値が更に高くなることが期待される。

F. 健康危険情報

本分担研究に関して、該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishida Yasushi, Maeda Miho, Urayama Kevin Y, Kiyotani Chikako, Aoki Yuki, Kato Youko, Goto Shoko, Sakaguchi Sachi, Sugita Kenichi, Tokuyama Mika, Nakadate Naoya, Ishii Eiichi, Tsuchida Masahiro, Ohara Akira; The QOL committee of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). 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* 2014, 164:101-112

- 2) Kato Motohiro, Manabe Atsushi, Koh Katsuyoshi, Inukai Takeshi, Kiyokawa Nobutaka, Fukushima Takeshi, Goto Hiroaki, Hasegawa Daisuke, Ogawa Chitose, Koike Kazutoshi, Ota Setsuo, Noguchi Yasushi, Kikuchi Akira, Tsuchida Masahiro, Ohara Akira. Treatment outcomes of adolescent acute lymphoblastic leukemia treated on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) clinical trials. *Int J Hematol* 2014, 100: 180-187
- 3) Tomizawa D, Kato M, Takahashi H, Fujimura J, Inukai T, Fukushima T, Kiyokawa N, Koh K, Manabe A, Ohara A. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 102(5):602-610, 2015
- 4) Gocho Y, Kiyokawa N, Ichikawa H, Nakabayashi K, Osumi T, Ishibashi T, Ueno H, Terada K, Oboki K, Sakamoto H, Shioda Y, Imai M, Noguchi Y, Arakawa Y, Kojima Y, Toyama D, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kato M, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A; from the Tokyo Children's Cancer Study Group. A novel recurrent EP300-ZNF384 gene fusion in B-

cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 29(12):2445-2448, 2015

- 5) Kato M, Manabe A, Saito AM, Koh K, Inukai T, Ogawa C, Goto H, Tsuchida M, Ohara A. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis by the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). *Int J Hematol* 101(1):52-57, 2015
- 6) Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, Matsuoka M, Kojima Y, Takahashi H, Ootsubo K, Nagai J, Ueno H, Ishibashi T, Sultana S, Okada Y, Akimoto S, Okita H, Matsumoto K, Goto H, Kiyokawa N, Ohara A. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatr Blood Cancer* 62(6):1058-1060, 2015

2. 学会発表

本研究に関連する学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

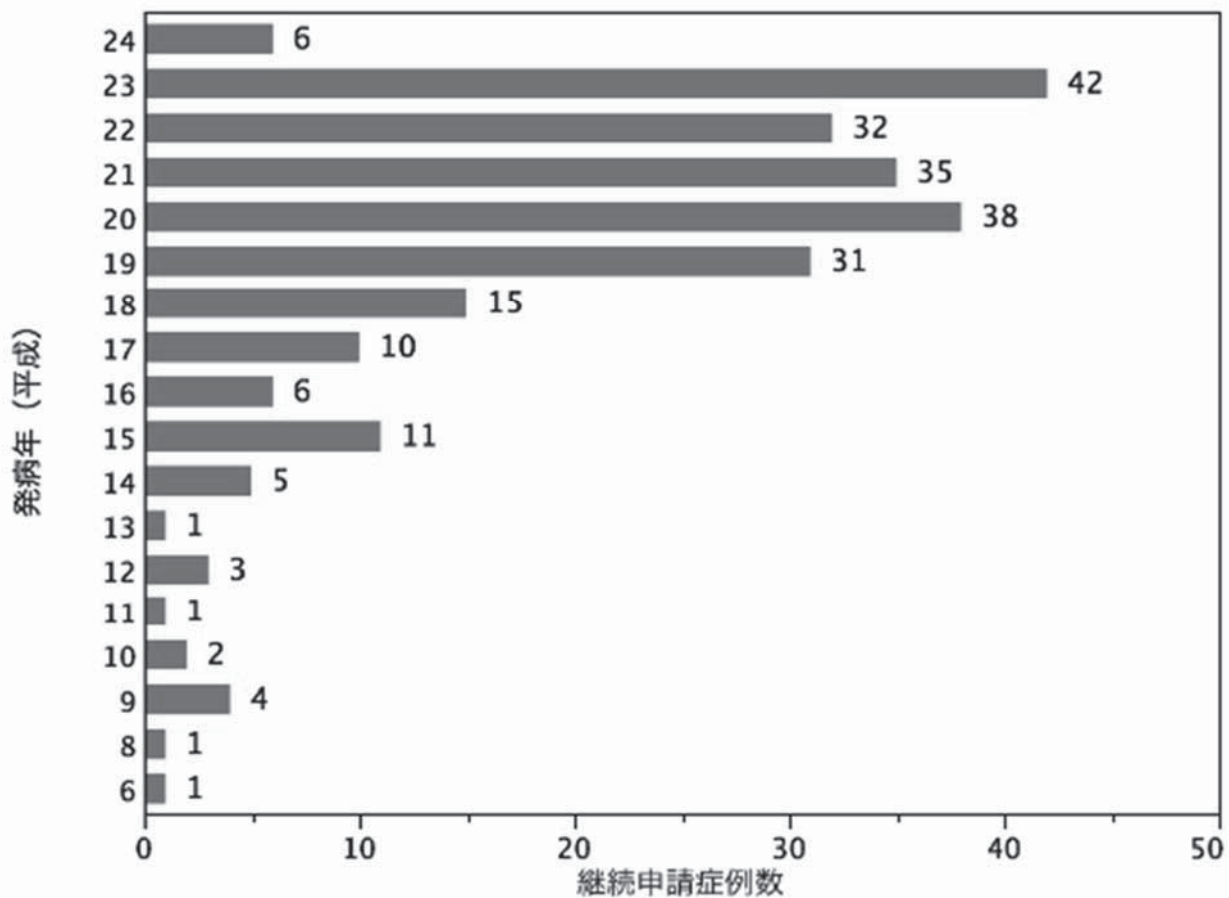


図. 平成24年度継続申請した診断時進行神経芽腫の発症年（平成）別申請者数
（平成27年度報告書再掲）

表. 神経芽腫 診断年齢分布: 2011 年診断症例 小児慢性登録と学会疾患登録の比較

(平成 26 年度報告書再掲)

| 診断年齢 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 合計 |
|------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 学会 | 男児 | 20 | 13 | 13 | 6 | 6 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 65 |
| | 女児 | 12 | 7 | 9 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 35 |
| 小慢 | 男児 | 13 | 14 | 12 | 11 | 5 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | | | 65 |
| | 女児 | 14 | 7 | 8 | 6 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | | | 48 |