2014年度リレーフォーライフ公研究助成金研究報告書　　2016年9月

研究課題名

[Ⅱ]患者・家族のケアに関する研究

小児がん経験者を対象にした晩期合併症とquality of lifeに関する調査研究

研究代表者　大杉夕子

共同研究者氏名・所属研究機関名

石田也寸志　愛媛県立中央病院小児科

小林良二　社会医療法人北楡会札幌北楡病院　小児科

岩本彰太郎　三重大学医学部附属病院　小児科

金井理恵　島根大学医学部附属病　小児科

今村俊彦　京都府立医科大学附属病院　小児科

照井君典　弘前大学医学部附属病院　小児科

足立壮一　京都大学医学研究科人間健康科学系専攻

長谷川大一郎　兵庫県立こども病院　血液腫瘍科

嶋田　明　岡山大学病院　小児科

山口悦子　大阪市立大学大学院医学研究科医療安全管理学

早川晶　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学

田村真一　京都市立病院小児科

力石健　東北大学医学部小児病態学分野

佐藤篤　宮城こども病院　小児血液腫瘍科

橋井佳子　大阪大学医学部付属病院　小児科

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

研究要旨

小児がんの治療成績が向上する一方で、治療毒性や晩期合併症が問題になっており、小児急性骨髄性白血病（AML）でも治療後5年以上経過した例で、生活習慣病やがんを含めた成人疾患、2次がん、心臓合併症などが報告されている。今年度は、患者のquality of life（QOL）向上をはかっていくため、小児白血病研究会（JACLS）参加施設の協力を得て行ってきた治療経験者に対するアンケート調査の結果から、晩期合併症に関与した因子を解析し、同時に、治療経験者の社会生活促進に関わる課題と支援の方法について検討した。

【方法】 JACLS登録施設のANLL91、AML99プロトコルで治療されたAML経験者を対象に、後方視的アンケート調査を行い、晩期合併症の種類（心臓血管、肺、肝臓、腎臓、膀胱、性腺、内分泌、筋骨格、中枢神経、末梢神経、眼、歯、二次がん、認知機能、精神発達）、発生率、フォローアップ率、進学、就労、結婚、出産等の状況について情報を収集、解析し、問題点を抽出した。晩期合併症がみられた例に対して、関連因子を検討した。

AML治療経験者の社会生活促進に関わる課題と支援の方法を探るため、治療経験者への聞き取り調査を計画した。

【結果】 JACLSに登録された305例のうち、232例で回答が得られ（回収率76%）、登録もれの症例を含めて計271例の回答を得た。全回答のうち、死亡が54例あり、lost follow up が69例あった。アンケート内容では、眼や歯、認知発達の未評価例が比較的高かった。臓器障害は心機能を含めて頻度は低く、合併例では、治療による感染症や移植が関与していた。就学・就職は68.8%が達成しているが、治療経験者がそこに至るまでの経過や継続の詳細についはアンケートでは明らかにできず、聞き取り調査を計画し、始めている。

【考案】AML治療経験者における、晩期合併症は少なく、合併例では感染や移植の関与が考えられた。就学、就職の達成率は比較的高かったが、詳細はわからず、もと治療経験者からの聞き取りから得られた情報を参考に、今後、具体的な問題点を抽出していく予定である。

共同研究者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

宮下佳代子　　四条畷学園大学看護学部看護学科　小児看護学
小林京子　　聖路加国際大学看護学部
小林良二　　社会医療法人北楡会札幌北楡病院　　小児科
岩本彰太郎　　三重大学医学部附属病院　小児科
金井理恵　　島根大学医学部附属病　小児科
今村俊彦　　京都府立医科大学附属病院　小児科
照井君典　　弘前大学医学部附属病院　　小児科
足立壮一　　京都大学医学研究科人間健康科学系専攻
長谷川大一郎　兵庫県立こども病院　血液腫瘍科
嶋田　明　　岡山大学病院　小児科
山口悦子　　大阪市立大学大学院医学研究科医療安全管理学
早川晶　　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学
田村真一　　京都市立病院小児科
力石健　　東北大学医学部小児病態学分野
佐藤篤　　宮城こども病院　小児血液腫瘍科
橋井佳子　　大阪大学医学部付属病院　小児科
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

A.研究目的

急性骨髄性白血病（AML）の治療成績は過去 30 年で向上し、1991 年には本邦で初めての前方視的全国共通治療研究 ANLL91 が行われ、寛解導入率 91%、7 年無病生存率（EFS）55%、7 年全生存率（OS）62%を達成した。引き続き行われた小児 AML 共同治療研究会による AML99 試験では寛解導入率 94%、5 年 EFS 61%, 5 年 OS75%と世界的にも良好な成績が得られている。一方、治療成績が向上するとともに、小児がん経験者における治療毒性や晩期障害が問題になっており、AML でも治療後 5 年以上経過した小児 AML 例で生活習慣病やがんを含めた成人疾患、2 次がん、心臓合併症などが報告されている。

今後の小児 AML における臨床試験や早期治療開発を推進し、患者の QOL 向上をはかっていくためには、これらの晩期障害やフォローアップなど長期的視点

に立った治療経験者の全体像の把握が必要と思われるが、我が国では、多施設で行われた晩期合併症に関する報告はなく実態は知られていない。晩期合併症によってQOLの低下が予測されるが、就学、就職、結婚、挙児についても同様に詳細はわかっていない。

このような背景を踏まえて我々は、小児AMLの長期的合併症に関する調査を行ってきており、今年度はAMLの予後や長期的合併症に影響を与える因子を具体的に検討した。また、これに加えて、治療経験者の社会生活促進に関わる課題と方法を探るため、もとAML患者さんの就学、就職時に経験する問題点について、インタビュ-による聞き取り調査を計画した。

B.研究方法

本研究は、JACLS参加施設における小児AMLに関する診断情報、化学療法、幹細胞移植などの治療と転帰、治療に起因する合併症、晩期障害、社会生活について臨床的要因を検討することを目的としているため、多施設共同の中央登録方式の後方視的調査研究を行った。データセンターに登録されているJACLS参加施設でANLL91、AML99の治療を受けたAML経験者を対象に後方視的アンケート調査結果を解析した。

対象とする患者は、治療後ほぼ10年以上が経過しており、これらの患者の晩期合併症の種類、発生率、フォローアップ率、進学、就労、結婚、出産等の状況を主治医もしくは研究協力者が患者、家族に聞き取り調査（質問紙票）を行い、アンケート結果を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究のうちアンケート調査は、治療介入は行わず、担当医と対象者および代諾者の了解の下で行われた診療行為から得られた治療終了後の転帰および健康状況・社会参加状況に関する情報を対象としていることから、健康上の不利益を生じることはない。個人情報は、全て連結可能匿名化されたJACLS登録番号を用いて厳重に管理し、情報漏洩に対する対策を講じるため、この点に関する不利益はない。

本研究での、AML経験者の治療後QOLに関する新しい知見は、本研究対象者における長期フォローアップにフィードバックされる。

また、当該臨床研究は、研究代表者所属医療機関の IRB、又は倫理審査委員会で、科学性・倫理性について十分に審査された上で承認を得てから研究開始することが定められており、倫理的な問題はない。

進学、就労にあたって経験した問題点を抽出するための聞き取り調査について以下のように計画した。

研究は質的記述的研究で、JACLS 参加施設において長期フォローアップ外来を行っている主治医に対し、研究の趣旨を説明し、研究の参加協力の同意が得られた治療経験者を対象に行うこととした。研究協力者が 20 歳未満の場合は保護者の同意も得る。

調査方法は、半構成的面接を行い、面接時間は 40 分程度とし、面接の内容は、研究参加者（小児白血病経験者）の背景（年齢、就学状況、就労状況）、病歴、発症時の年齢、治療内容など自身の疾患・治療をどのように理解しているか、就学・就労にあたり自身がどのような思いをもち、どのように取り組んできたか、就学・就労にあたりどのようなサポートが有用であったか、就学・就労にあたりどのようなサポートがあればよかったと考えるか、などである。

面接内容は研究参加者の許可を得て IC レコーダーに録音し、断られた場合はメモを取る了承を得る。

小児白血病の中で、AML は急性リンパ性白血病（ALL)と比べ症例数が少ないが、ALL の次に多い白血病である。治療期間が、維持療法を行う ALL に比し短く、晩期障害の原因のひとつとなるステロイドが、移植例を除けば、長期間使われることはないため、治療がシンプルで、晩期障害からおこる問題点が特定されやすくなると思われる。このことから今回は、対象を、まず AML 経験者に限定し、いずれ、ALL を含めて他の白血病の治療経験者についても検討し、比較の対象とする予定にしている。

（倫理面への配慮）

面接前、面接者より、研究参加者に、研究、倫理的配慮についての説明を改めて行い、研究において不具合な点や気になる点があれば、研究者もしくは外来主治医に伝えてもらうよう説明する。また面接中に研究者が面談を中断する必要があると判断した場合や面接後に外来主治医等の介入が必要になると判断

した場合には、即座に連絡をとる。

本研究は「ヘルシンキ宣言」並びに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」の趣旨に則った倫理的配慮のもと実施する。過去の経験を想起するなかで、研究参加者が不快感を生じ精神科医の介入が必要な症状が研究参加者にみられた場合、重篤な有害事象の発生として、協力施設担当医は、施設長、研究代表者に報告し対応する。

C.研究結果

回収は、JACLS 登録 305 例のうち回答が 232 例で得られ、回収率は 76%だった。非登録例の回答もあり、全部で 271 例の回答が得られた。このうち、死亡例が 54 例あり、69 例の lost follow up がみられた。

評価率については、眼や歯、認知発達の未評価例が比較的多く見られた。

臓器障害は心機能を含めて頻度は高くなかった。

これらの結果は昨年すでに報告しているが、臓器障害がみられた症例の治療の詳細を確認した。これについては、移植や治療中の感染症が関与していた(表 1)。特に性腺機能・内分泌異常については、移植の関与があきらかであった（表 2)。

就学・就職、社会生活については、68.8 %が達成していたが、アンケートではそこに至るまでの経過や継続の詳細については明らかできなかった。治療経験者の聞き取り調査が現在 7 人で行われている。

D.考察

今回、アンケートで得られた結果により、ANLL91、AML99 プロトコルで投与された抗がん剤の治療量と治療後の晩期合併症の発生の有無、問題点を知ることができた。これは、今後、新しい AML の患者さんの治療計画を立てる際の重要な情報となると思われる。また、アンケートを通じて、主治医のみが長期間、患者さんとかかわっていくことの難しさを再確認した。これを、問題点として提示し、小児がん経験者のフォローアップ体制づくりに情報提供していく予定である。

今回の結果では、小児 AML 経験者の就学、就職率は高いという結果だったが、実際は、入院治療後の就学や社会復帰には、向き合わないといけない問題がい

ろいろあった事が予想される。今後、治療経験者の協力を得ながら、問題を抽出していく。

E.結論

急性骨髄性白血病で化学療法後の生存されている治療経験者の多くは、幹細胞移植や化学療法に伴う合併症がなければ、臓器障害の発症率は低かった。復学や社会復帰に起こりうる問題点はアンケートでは明らかにできず、今後、聞き取り調査により、さらに掘り起こしていく予定である。

G.研究発表

・平成 27 年 7 月 12 日　JACLS セミナー

“急性骨髄性白血病経験者における晩期合併症、QOL の問題と今後の課題”

大杉夕子　山口悦子

・平成 28 年 5 月 21 日　JACLS 例会

“治療後 10 年以上を経て　晩期合併症、QOL の問題と今後の課題”

大杉夕子

・平成 28 年 12 月　小児血液がん学会、発表予定

大杉夕子

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得、実用新案登録、等、該当するものなし。

表 1 幹細胞移植と合併症

			SCT	合併症有
ANLL91	37例	有	15	10
		無	22	2
AML 99	85例	有	19	16
		無	66	15

腎臓 高血圧（1）
認知発達障害（1）

1. 心筋症 2.間質性肺炎 3. 肝障害 4. 糸球体腎炎 5.ネフローゼ 6. 歯牙形成不全 尿細管障害

7. 網膜剥離 8. 慢性結膜炎 9.視力低下（網膜炎？） 10. 骨軟骨腫

11. GH分泌不全 甲状腺機能異常 白内障 歯牙形成不全

12. 低身長（GH分泌不全なし） 13. 高コレステロール血症

14.てんかん 15.うつ

表 2 性腺機能・内分泌

	性腺	内分泌
ANLL91 有	10	3
	30%	9%
AML99 有	14	12
	16%	14%

全例幹細胞移植例