



小児がん経験者を支援するハートリンク

# ハートリンク通信

第 9 号

2019年10月発行

## ハートリンク

新潟県新潟市中央区長潟3丁目15-9

TEL 025-282-7243 FAX 025-282-7246

E-mail info@hartlink.net

東京事務所 TEL 03-6802-7702

共済事故センター 0120-957-931(フリーダイヤル)

URL : <http://hartlink.net/>

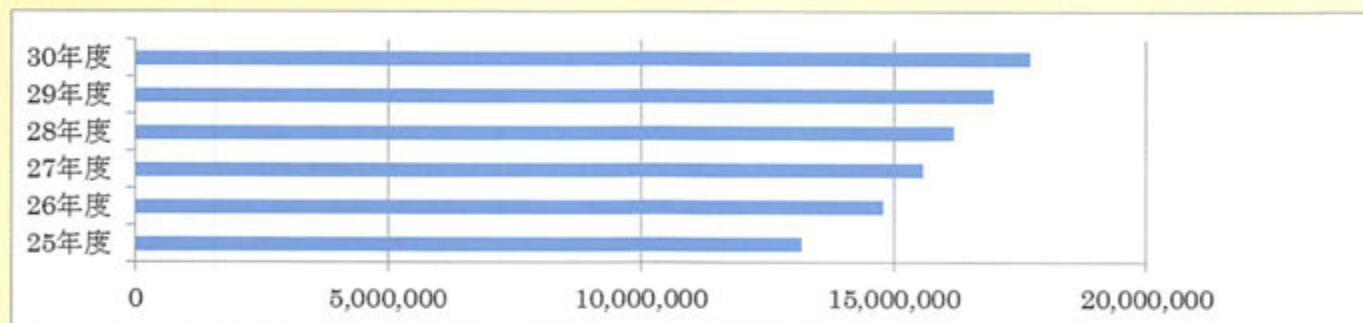
平成17年6月に設立された「ハートリンク共済」は加入していただいている皆様だけでなく、自動販売機を通じての寄付をはじめ皆様のご支援で順調に運用され、最近では入院給付金などを還元できる機会も増えており、当初目標としていた役割が果たせています。昨年は国際小児がん学会が京都で開催され、ハートリンクも協賛し共済保険の存在を世界に発信させていただきました。

小児がんの啓発活動として、本年は豪華ゲストを迎え「辛島美登里・沢田知可子・手寫葵プレミアムコンサート2019」を開催する予定です。平成23年10月に立ち上げたNPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトでは、NST(新潟総合テレビ)様のご支援により今年も小児がん関係の長期フォローアップやQOL向上に寄与するような研究に対して研究費補助をしており、今回の通信には2019年度の研究助成者と研究テーマが詳しく記載されていますのでご一読ください。

皆様のご支援でこの共済保険活動は成り立っています。今後とも温かいご支援を宜しくお願い申し上げます。

理事長 石田 也寸志

## ハートリンク共済加入者情報 (平成31年6月現在)



ハートリンク共済は安心・安全な共済です。

がんを含め、全ての病気やけがに支払われています。

- 「ハートリンク共済」は、加入者データを基に少しずつより良いものに改善しています。
- ・平成22年「本人プラン」加入年齢は15歳以上を12歳以上に引き下げました。
  - ・平成23年「本人プラン」をホルモン剤等の補助療法は投薬があっても加入可能になりました。
  - ・平成25年「本人プラン」お一人様一口まで加入可能でしたが二口加入が可能になりました。
  - ・平成27年10月より「本人プラン」の入院見舞金が1日5,000円から1日7,000円に引き上げられました。
  - ・平成27年10月より「本人プラン」には手術給付金をつけられました。
  - ・平成30年3月より「本人プラン」に切迫流産の入院給付金が支払われるようになりました。
- 当会は、会員様のデータをもとに加入者様の声に少しでも対応できるよう日々研究をしています。

2018 年度 収支計算書(2018.4.1~2019.3.31)

【ハートリンク共済】

科 目	決 算 額
(収入の部)	
共済掛金等	
共済掛金収入	17,697,500
再共済金回収高	2,644,000
責任準備金戻入額	211,839
支払備金戻入額	106,051
雑収入	
寄付金	142,068
その他	94,245
利息	3,922
収入金合計	20,899,625
(支出の部)	
保険金等支払金	
共済給付金	3,305,000
再共済掛金	6,028,485
保険契約準備金	
責任準備金繰入額	216,061
支払備金繰入額	367,239
事業費	
広告宣伝費	9,408
印刷費	146,397
審査料	27,000
給料	840,000
賃借料	176,455
事務消耗品費	114,681
消耗備品	125,964
旅費交通費	667,490
支払手数料	54,404
通信費	303,212
諸会費	5,000
家賃	600,000
会議費	154,530
業務委託手数料	2,867,169
支払報酬	200,000
寄付金	2,000,000
雑費	114,521
支出合計	18,323,016
当期収支差額	2,576,609
期首剰余金	28,693,413
期末剰余金	31,270,022

2018 年度 活動計算書(2018.4.1~2019.3.31)

【認定 NPO 法人ハートリンクワーキングプロジェクト】

科 目	金 額
経常収益	
受取会費	
正会員受取会費	544,000
賛助会員受取会費	689,000
法人会員受取会費	610,000
受取寄付金	
受取寄付金	9,990,000
募金収入	241,161
事業収益 ハートリンク喫茶	3,653,500
その他収益	
自販機収入	1,652,106
受取利息	224
経常収益計	17,379,991
経常費用	
事業費 人件費	
給料手当	4,188,765
法定福利費	284,567
福利厚生費	7,038
通勤費	401,070
事業費 その他経費	
売上原価	385,567
減価償却費	0
通信費	120
消耗品費	44,081
水道光熱費	38,880
租税公課	70,000
地代家賃	537,048
支払手数料	26,302
その他事業費	1,149,864
助成金支出	4,000,000
雑費	
事業費計	11,133,302
管理費 その他経費	
会議費	10,800
広告宣伝費	7,318
旅費交通費	124,900
通信費	42,164
消耗品費	221,378
支払手数料	20,598
支払報酬(税理士)	100,000
寄付金	2,000,000
雑費	91,706
管理費計	2,618,864
経常費用計	13,752,166
当期正味財産増減額	3,627,825
前期繰越正味財産額	39,289,321
次期繰越正味財産額	42,917,146

認定 NPO 法人ハートリンク  
ワーキングプロジェクト  
通 年 事 業

小児がん経験者職業訓練  
施設ハートリンク喫茶の  
運営

ホスピタルクラウン派遣事業  
新潟大学医歯学附属病院  
新潟がんセンター病院へ  
月2回派遣



イラスト エイキミナコ  
絵本作家 小児がん経験者

認定 NPO 法人ハートリンクワーキングプロジェクト 2018 年度活動報告

4月14日	小児がんフォローアップ研究助成発表シンポジウム(新潟市)	10月30日	トキオヘアショー(新潟市 メディアシップ) 寄付金贈呈式
4月14日	NST様寄付金贈呈式	11月16日	第50回国際小児がん学会(京都国際会館)
4月21日	ゴールドリボンウォーキング(お台場)	~19日	小児がんで亡くなった子どもたちの笑顔の写真展開催
6月2日	第7回総会(新潟市)	12月8日	日本死の臨床研究大会 講演(新潟市 朱鷺メッセ)
6月9日	がんの子どもを守る会50周年記念総会	12月15日	血液疾患講演及び医療相談(新潟がんセンター病室)
6月30日	胃がんフォーラム(主催 キャンサーネットジャパン) 協力	2月2~3日	厚労科研自立支援研究発表シンポジウム(東京)
9月17日	小児がんチャリティーゴルフコンペ	2月13日	がん教育研修会(新潟市音楽文化会館)
9月22~23日	リレー・フォー・ライフジャパン2018in新潟開催協力(県運動公園)	2月23~26日	新潟彩面面接・小児がん支援団体訪問(韓国)
9月下旬	ハートリンク通信第8号発行(1500部)	3月20日	2019年度小児がんフォローアップ研究助成者決定
9月29日	第11回小児がんチャリティー「森山良子コンサート2018」 (新潟市 リューとびあ) 来場1,500名		
10月16日	新潟県小児慢性疾病児童等自立支援協議会(新潟市)		新潟市がん教育協議会 7/24、2/7(新潟市教育委員会主催)
10月29日	小児がんチャリティーコンサート寄付金贈呈式(新潟日報社)		厚労科研研修班(小児慢性疾病児童等自立支援研究事業)7/8、11/10~12 難病支援センター理事会・運営委員会(西新潟病室)9/14、9/30、12/7



## 2018年度 寄付金をいただいた企業・個人・団体様

井出隆一様/伊藤末志様/井上ひさ子様/井上富美子様/今井千速様/織原芳晴様/片桐加代子様  
ササマクニオ様/澤口均様/庄司義興様/菅谷毅様/高橋和子様/高原登代子様/竹内菊博様/塚田正幸様  
羽生俊一様/浜本和子様/林三枝様/朴直樹様/松井秀文様/山崎英俊様/蘭燃様/渡辺一弘様  
医療法人社団くろきクリニック小児科 黒木美恵子様/医療法人社団さかうえ眼科医院 坂上富士男様  
笹崎こどもクリニック 笹崎義博様/佐藤内科小児科医院 佐藤昌子様/医療法人社団さとう小児科医院  
佐藤雅久様/医療法人すどう小児クリニック様/清水泌尿器科・内科医院 清水世紀様  
株式会社壺番様/イワコンハウス新潟株式会社様/ N S T様/ MDRT Foundation-japan 様  
基礎工事親睦組合様/株式会社ケンユウ様/コカ・コーラボトラーズジャパン株式会社新潟支社様  
ゴールドリボンワーキング実行委員会様/国際ソロプチミスト新潟西様/ソニックソリューションズ株式会社様  
株式会社第一印刷所様/株式会社 TOKIO 様/学校法人新潟総合学園渡辺敏彦様/株式会社新潟第一  
興商様/株式会社総合タッグ様/新潟総合警備保障株式会社様/株式会社新潟日報社様/株式会社新潟  
日報事業社様/株式会社新潟フジカラー様  
ミサワホーム北越株式会社ゴルフコンペ参加者の皆様/秋桜会小児がんチャリティーゴルフコンペ参加者の皆様  
桜杯参加者の皆様

多くの皆様のご厚意に感謝申し上げます。今後ともご支援いただけますようお願い申し上げます。

### SIOP2018

50<sup>TH</sup> CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY KYOTO, JAPAN  
NOVEMBER 16-19 2018



## 第50回国際小児がん学会が日本で開催されました。

日時 2018年11月16日(金)～19日(月)

会場 国立京都国際会館

ハートリンク共済はSIOP開催の成功を願い国際小児がん学会の協賛団体として参加し、活動費として200万円を寄附しました。会場では世界にも例のない「ハートリンク共済」の仕組みをパネルで展示し、海外の先生方に病気をしても安心安全な社会生活が送れている日本の環境を知っていただきました。

認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトは、国際看護学会への同時通訳費として200万円を寄附しました。また、「いつもいっしょ」小児がんで亡くなった子どもたちの笑顔の写真を展覧しました。世界中の多くの医療者の方々から子どもたちに追悼のお言葉を頂きました。

「いつもいっしょ」～写真展



## はーとりんく喫茶～小児がん経験者の職業訓練施設～

新潟日報社本社ビル1Fにあります『はーとりんく喫茶』では、ビジネスマナー・パソコン等、社会人としての基礎的なスキルを修得できるよう訓練しています。就労経験のあまりない方でも、喫茶と一緒に働いているうちに自然と社会人としての心構えが育って行きます。仕事内容はお客様への飲物の提供・片付け・簡単な調理・洗い物などです。体調に応じて出来る仕事に取り組みます。接客を通じて明るい挨拶や笑顔が出るようになり、自信へとつながります。病院に通いながら、自分の体調を管理しつつ働く経験を積むことができます。社会保障・育児休暇もあり、また勤務時間内に資格取得を目指した勉強もできます(受講料助成あり)。

**働きたい人全国から募集中!!**

住宅手当・交通費の支給あり 全国ハローワーク公開中

ハローワーク求人サイトで「ハートリンクワーキングプロジェクト」と検索してみてください。見学可。一度どんなところか見に来てみてください。

勤務時間相談可。体調に合わせて働けます。(問合せ先)TEL025-282-7243

**新規募集中**







## 第12回ゴールドリボン・小児がんチャリティー事業

### 辛島美登里／沢田知可子／手嶋葵 プレミアムコンサート2019のご案内

2019年11月3日(日・祝)りゅーとびあ 新潟市民芸術文化会館 コンサートホール

全席指定/前売り券 5,500円(当日券 6,000円)

コンサート終了後、出演者を囲み懇親会を開催します。

認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトは、チャリティーコンサートの収益金をフォローアップ手帳の印刷や発送費用に役立てています。フォローアップの研究をされている先生方は、自分の病気を知ってもらうこと、それによって晩期合併症や二次がんの発症を早期に発見できるため、フォローアップ手帳を作成し全国の小児がん経験者のお手元に配布したいと頑張っています。



## 小児がんチャリティー森山良子コンサート2018のご報告



2018年9月29日(土) りゅーとびあ

小児がん支援募金 241,161円  
ご来場の皆様  
ありがとうございました。

森山さんのパワフルな歌声とパフォーマンスに圧倒されました。小児がん経験者2名が森山良子さん、オープニングアクトの森圭一郎さんに花束を贈呈しました。また、啓発活動として来場者1500名に副理事長林三枝より小児がんのお話をさせていただきました。新潟日報社様よりコンサートの収益から寄付金130万円をいただきました。

### 2018年度 チャリティー事業協賛協力企業

イワコンハウス新潟株式会社様、株式会社グラムスリー様  
コカ・コーラボトラーズジャパン株式会社様、株式会社第一印刷所様  
第一建設工業株式会社様、東北電力株式会社新潟支店様、株式会社ケンユウ様  
株式会社トップライズ・新津嵐の湯 秋葉店様、新潟県健康管理協会様  
ALSOK 新潟総合警備保障株式会社様、新潟鉄道荷物株式会社様  
株式会社新潟フジカラー様、ミサワホーム北越株式会社様

～心より感謝申し上げます～

### 認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトからのお知らせ

私達の活動は、晩期合併症に悩む小児がん経験者が、将来一人でも多く自立できるようお手伝いしています。現在、国の取り組みとして全国では小児慢性特定疾患児童の自立支援事業が始まりました。就労支援の事業を始めたい団体・個人等ございましたら、当会ではお手伝いさせていただきますのでご相談ください。総会にご出席いただける方は議決権の有る正会員Aにご加入ください。

#### 《ご入会のご案内》

会員	入会金	年会費
正会員A(議決権有)	0円	一口 3,000円
正会員B(議決権無)	0円	一口 3,000円
賛助会員	5,000円	一口 12,000円
法人会員	10,000円	一口 120,000円

#### 提携事業

##### 【ハートリンク共済】

「本人プラン」「おうえんプラン」へのご加入をお願いします。※企業様がハートリンク共済の「おうえんプラン」へ団体契約にてご加入された場合、一定の条件を満たすことにより、ご負担された共済掛金を損金算入することができます。

URL: <http://hartlink.net/>

郵便振替口座 記号〇五九(ゼロゴウキュウ)  
番号 0050016「NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクト」  
※複数口ご加入いただけます。





## 第4回 小児がんフォローアップ研究助成発表シンポジウム開催

NST 様のご寄付により開始した小児がんフォローアップ研究助成事業の一年間の成果を発表するシンポジウムも今回で4回を迎え、新潟南ロータリークラブ様のご協力により 2019年7月6日(土)新潟日報メディアプラス(新潟市)にて開催いたしました。医療関係者・小児がん経験者とそのご家族・一般の方など全国から98名の参加があり、発表者には今回も様々な質問がとび、充実したシンポジウムとなりました。

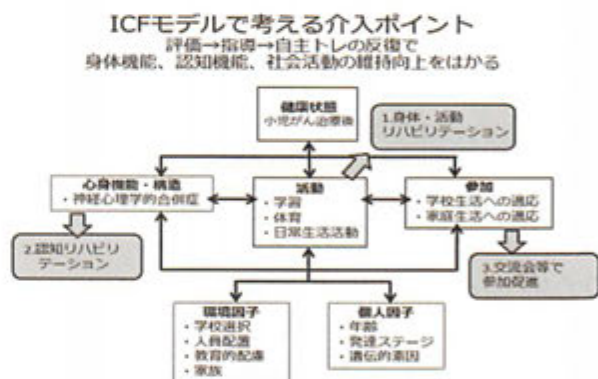
### 《発表者》

清谷 知賀子 先生： 国立成育医療研究センター小児がんセンター医員  
 慶野 大 先生： 聖マリアンナ医科大学病院小児科助教  
 大熊 啓嗣 先生： 日本大学医学部附属板橋病院小児科専修医  
 後藤 清香 先生： 国立成育医療研究センター 小児看護専門看護師  
 福島 啓太郎 先生： 獨協医科大学医学部 小児科学講師 (早瀬明美先生：自治医科大学小児科学)

### ① 小児がん治療後の身体機能・認知機能の維持と円滑な社会活動復帰をめざしたセルフ・リハビリテーションの導入 国立成育医療研究センター小児がんセンター 清谷知賀子先生

小児がん治療後は長期入院の影響や免疫抑制・行動制限のため身体社会活動や体力が低下し、認知機能への影響も大きく社会生活にかかわります。小児がん経験者にとってその後のキャッチアップは個々人の努力にもよるが、なかなか回復が容易ではない現状です。現在は成人となった小児がん経験者の成人の方のフレイル(虚弱)も問題になっています。入院から退院まではしっかり病院で支援されており、当院でも多職種支援会議を毎週行い、院内学級もあって原籍校への復学支援もしっかり行っています。健康小児の場合は健康維持のための身体活動に関する国際勧告があり、身体不活動は高血圧、喫煙、高血糖に次ぐ、全世界の死亡者数に対する第4のリスクファクターと言われていて、5~17歳の健康づくりの推奨レベル(一日60分の中~高強度の身体活動を毎日行うことや、一日60分以上の身体活動を行うことでさらなる健康効果が期待できることや、有酸素性の身体活動を毎日行うことに加えて、筋や骨を強化するための高強度活動を週3日ほど組込むこと)があるが、これは小児がん治療後の場合はどうしたら良いのかということです。やはり全ての健康状態を下支えするような体力・身体活動・社会活動の向上が必要ではないかと考えます。社会生活への復帰には日常生活を下支えする体力の維持向上と、日常生活や学校生活に対応できる能力が必要です。疾患や治療で認知機能への影響を生じている場合、しばしば成長発達途上の小児としての社会生活復帰が円滑には進まないこともあります。そういった方に対しては適切な評価と支援が必要です。運動することは身体の向上だけではなく、白質や海馬の回復を促し、反応速度・認知機能の改善にも寄与する効果があることが報告されています。これをリハビリテーションでよく使われるICFモデルで考えると、健康状態を心身機能・構造、活動、参加、環境因子、個人因子という組み合わせでできているとすると、私たちは何が出来るだろうか、評価をするだけでなく、どのように指導し自主トレで反復させることでいかに身体機能・認知機能・社会活動の維持向上をはかれるだろうかと考えました。身体活動・心身機能・構造を評価して認知リハビリテーションを導入する、交流会などで社会参加を促進するというようなことが考えられ、実態把握

と介入方法をどうするか、これから考えなければいけない点です。実際の「体力」や「認知機能」はどのようなのか、キャッチアップの状況はどうなっているのか、どのような問題点が生活上で発生しているのか、認知・高次脳機能はどうなっているのか、どのような介入が可能なのであろうか、どのようなセルフ・リハビリテーション・自主トレができるだろうか。一方的な指導ではなく本人たちの自主性が重要なので健康管理としてモチベーションアップさせるにはどうしたら良いか考えました。



そこで、健康増進を目指した多職種連携の総合評価のフィードバックの試みとして、長期フォローアップセッションを開催しました。夏休み3回、冬休み2回、春休み1回計6回のセッションに全体で40人、のべ53人が参加してくれました。脳腫瘍の方が32人、固形腫瘍17人、血液腫瘍4人で複数回参加した方もいました。参加時あなたはこのようなセッションに参加してくださいとこちらから指示し、リハビリの先生がどのようなマヒなどがあり制限があるかチェックし、それから体力質問票で体力を評価し、体力測定機能評価(文科省の身体力測定)、神経心理評価(WISC-IV・WIPPSIなど)で高次脳機能チェック・社会生活スキルチェックを行います。さらにモチベーションアップの試みの一つとして栄養状態評価、歯科評価、CogEvo(ネット形式で自主トレーニングも出来る認知機能のチェックシステム)を行いました。

《体力・身体機能評価・栄養・歯科》参加者34名(男18名・女16名 幼児9名、小学生19名、中高生6名)、



運動麻痺や運動失調のある方もいて、脳腫瘍の方が3分の2、固形腫瘍が3分の1ほどです。退院後半年以内の方が6名いたが、ほとんどが退院後1年以上たっている方々です。当院の講堂・リハビリ室・廊下を使いボール投げ、立ち幅跳び、長座体前屈、シャトルラン、握力測定、反復横跳びなど学校で行うような身体力測定を実施しました。結果のそれぞれの項目に関して測定値と全国平均値と比較してみると、男児は上体起し、シャトルラン、立ち幅跳びの測定値が低い事が分かります。腹筋や背筋が弱いと姿勢の保持や集中力にも影響するかと考えます。女児も測定すると全てに低いものが多く、大変低い値がみられるようです。人数や年齢のばらつきがあったため、疾患群による差の評価はできませんでした。複数回参加者には自主トレ指導を行っています。今回は期間が短い事もあり、指導効果の評価まではできませんでした。体力質問票による調査結果を今後解析する予定です。

同じように In Body（体組成計）による栄養状態評価もおこない、体脂肪率・筋量・骨量などの栄養状態評価だけでなく、上半身・下半身の筋肉量のバランスなども分かりますので、どのようなところを重点的にトレーニングしていけば良いのかという個別フィードバックもできます。それも今後解析していく予定です。

自分でできる健康管理の最たるものが歯磨きだと思えますが、歯科スタッフによる唾液検査も行いました。唾液分泌量や唾液の抵抗力・虫歯菌の数を調べることで虫歯になりやすさが分かり、注意するよう指導することができます。

《生活スキル・認知機能・高次脳機能》小児がん治療は放射線治療・化学療法・外科療法や造血幹細胞移植などという治療を行うことで、記憶・注意・情報処理速度に影響します。社会適応スキル（言語・日常生活・社会性対人関係等）を質問紙式で検査すると、すべての年齢群においてスキルに後れを認め、学年が上がるほどにその差が大きくなるという結果が出ました。高次脳機能チェック・QOLチェックなども脳腫瘍神経心理の活動として行いました。WISC-IVの知能検査で言語理解・知覚推理・ワーキングメモリー・処理速度等を計測すると、小児がん経験者の方はワーキングメモリーや処理速度が落ちやすいと言われています。WISC-IVは28名（男児15名・女児13名）に行い、平均10歳くらいの方を検査したが、極端な結果ではないが全体の値としては正常範囲にはとどまっていたものの、バラツキが大きいという結果でした。そのバラツキの方はFSIQの平均は92.26、SDは15.79。全体の知的水準は平均域だがバラツキが大きいことがわかる結果でした。その腫瘍別の比較をみると、有意差は人数が少なく取れなかったが、脳腫瘍の方はワーキングメモリーや処理速度が低い傾向があることが分かりました。このような結果に関しては一人一人にレポートを渡し、現状の生活や学習の工夫点を伝え、自分の得意・不得意やどういったことを伸ばしていくか、生活や学習上の工夫点をフィードバックしました。

CogEvoというiPadでできるゲーム形式の認知機能チェックでは、何回か行い処理速度が速くなったら「前やったときより、ここが良くなったね!」とフィードバックしな

がモチベーションを向上させていくというようなことを行いました。これは自宅でもトレーニング出来るようにしてもらいましたが、どれほど実施したかというチェックまではできませんでした。社会適応や神経心理評価の結果から、社会適応検査・言語・日常生活・社会性・対人関係では全般的にスキルの遅れがあり、特に高学年ではそれが顕著でした。今後は高次脳機能、QOL解析をする予定です。また、28名でWISC-IVを行うとFSIQの全体的水準は標準域ですがバラツキが大きく、特に脳腫瘍患者ではPIS（処理速度）・WMI（ワーキングメモリー）が低く、これは既報を裏付ける結果でした。これらの結果を個別にフィードバックするとともに、年1回しか検査できないWISCにかわって、日常的にはネット上で反復して実施できるCogEvoを用いて評価し、自宅トレーニングも行ってもらい、フィードバックしつつモチベーション向上をはかりました。期間が短く介入効果の評価はできませんでした。



反省点は、長期休暇時の混雑した診療と並行してセッションを行ったため、スタッフ・予約調整・場所確保上の問題が大きかったことと、事前周知不足で同じ時間に診療予約を入れている方が多く、セッションの途中で診察に呼ばれるなどして、予定の一部しか評価できないことがあったことです。患者家族からは、学校では遅れている人として特別扱いされてしまい、なかなか積極的にできないが、ここならみんな一緒だから笑われなくて思いきり出来るとか、入院中お世話になったリハビリ・スタッフの指導を受けられてとても良かった等という声がたくさんあがり、継続要望をたくさんいただきました。また、多職種スタッフのモチベーションがアップして、今まで治療が終わった後どうかとても気になっていたのもまたやりたいという声をいただき、私自身は非常に大変だったので躊躇しますが、患者・ご家族が調査票を記入したり、情報交換したりという臨時のサロンの役割になったりする姿を見ると、良いものだと思います。

国立成育医療研究センターにおいて多職種による小児がん治療後の問題点を総合評価・フィードバック自主トレ・セルフリハビリテーション・モチベーションの向上のための試みである長期フォローアップセッションを実施しました。計6回のセッションで計40名のべ53名の参加があり、体力・身体機能・認知機能を中心に、実態の把握とフィードバック、自主トレ、セルフ・リハビリテーション指導を行いました。今後このデータを集積し、キャッチアップの状況や疾患別の問題点の把握、望ましいフィードバックやトレーニング指導など、能動的なフォローアップの在り方を検討する予定です。

## ② 女性がん患者・サバイバーの妊孕性温存を志向して行われた

卵巣組織凍結保存切片における腫瘍細胞混入を droplet digital PCR を用いて評価する方法の開発  
聖マリアンナ医科大学病院小児科 神奈川県立こども医療センター 血液腫瘍科 慶野大先生

この研究成果に関して後程新着状況を示しますが、今解析を行っているところでまだ結果が出ていない状況です。今回の報告では聖マリアンナ医科大学での卵巣凍結保存の取組と現状に関して、研究の進捗状況を説明します。

近年、小児がんの治療成績は著しく向上しており、5年生存率が約80%に達しています。強力な化学療法や放射線療法を行うことで、女性の小児がん患者は、寛解後の早発閉経など女性としてのQOLの低下や妊孕性の消失等の問題を抱える可能性があります。

2015年11月から当院生殖医療センターで小児患者を対象とした卵巣組織凍結保存の臨床試験を開始しました。通常原始卵胞は生下時に約40万個ありますが、年齢とともに減少し、1,000個未満になると閉経を迎えると言われています。小児期にがん治療や造血幹細胞移植を受けた患者では、治療により原始卵胞の老化、喪失が加速され、早発閉経や妊孕性消失の危険性が指摘されています。現在の妊孕性温存は、胚凍結、卵子凍結、卵巣組織凍結(以下OTCと略します)の3つがあります。胚凍結、卵子凍結はASCOガイドラインで標準治療とされ、成人女性に対しては確立された治療ですが、成熟卵子の採取に時間を要し、また月経発来前の小児では行うことはできません。OTCはどのタイミングでも行えること、小児でも実施できるメリットがありますが、まだ経験が少なく実験的な方法になります。

当院生殖医療センターでは、2010年から主に早発卵巣機能不全症や乳がんの成人女性患者に対しOTCを行ってきました。この実績を踏まえ、2015年より小児患者を対象としたOTCの臨床試験を開始しています。

小児OTC臨床研究の対象患者は悪性腫瘍、血液疾患もしくは免疫疾患であることが確認されていること、原疾患の主治医からの書面による妊孕性温存の依頼があること、17歳以下で同意の得られる小児、長期予後が期待できること、本試験の内容の説明を受け、十分な理解の上、患者本人及び保護者の自由意思による文書での同意が得られることを適応基準としています。除外基準としては、手術不能な状態のとき、試験担当医師が被験者として不適当と判断した場合としています。

卵巣組織凍結の臨床試験のアウトラインは、原疾患治療前に卵巣を腹腔鏡下手術で摘出し、ガラス化法にて凍結します。摘出された卵巣組織に対して病理組織学的検査を行い、卵巣組織内の原始卵胞の確認や腫瘍細胞の混入についての評価を行います。卵巣再移植は原疾患の治療終了後から1年以上の期間をあけて実施を検討しますが、別個の臨床試験として行う予定ですが、まだ卵巣組織を戻した実績はありません。また、被験者の心理的負担を考慮して、OTC実施前後に必要な応じて心理カウンセリングを行います。

実際のOTCは、全身麻酔で腹腔鏡下に片側、主に右側卵巣を切除し、採取した卵巣から髄質を除去します。こ

の過程でこぼれた卵子は培養し成熟卵子となれば凍結保存します。卵巣皮質は1cm x 1cm x 1mmの切片として保存液に浸し、液体窒素で凍結保存します。

当施設でのOTC実施例(期間2015年12月から2019年03月まで)は計18例です。新潟からも1例ありますが、基本は関東圏からの紹介患者と自施設の患者さんになります。年齢の中央値は13.5歳で8-16歳になります。疾患は、急性リンパ性白血病2例、急性骨髄性白血病2例、ホジキンリンパ腫2例、非ホジキンリンパ腫3例、再生不良性貧血2例、免疫調節障害であるCTLA4ハプロ不全が姉妹例ではあるが2例、慢性活動性EBウイルス感染症1例、髄芽腫1例、頭蓋内未分化肉腫1例、横紋筋肉腫1例、小児不応性血球減少症1例の計18例でした。OTC前に18例中12例が化学療法を受けていました。また、OTC後の造血細胞移植症例は18例中13例でした。卵巣凍結結果は、全例で原始卵胞を確認することができ、切片は中央値で9片、成熟卵子を保存できている症例もありました。急性リンパ性白血病の1例は病理検査で腫瘍細胞の混入を認めておりました。術後合併症は全体として原因不明の発熱・腹部膨満が1例、術中のアレルギー症状が1例でした。比較的合併症に関しては軽度のものだけでした。観察期間は中央値7か月で、急性リンパ性白血病の2例は移植後再発を来しています。治療終了後に自然に月経再開したのが1例、ホルモン補充を行っている例が2例でした。これらの結果から、小児、思春期患者に対するOTCは、比較的安全に行うことが可能で、妊孕性温存の有力な選択肢であると考えられました。

腫瘍細胞の混入を認めた症例では、未熟なリンパ球のマーカーであるTdTとB細胞のマーカーであるPax5が陽性であり、腫瘍細胞浸潤ありと判断しました。

小児におけるOTCの長所は、経腔操作が不要なこと、初潮前でも実施できること、白血病など治療を急ぐことの多い小児ではより有用と考えられること、多数の原始卵胞を貯蔵でき将来の妊娠に繋がる可能性が高いこと、再移植により卵巣機能の回復が期待できることが挙げられます。一方、短所としては、侵襲性がある操作を必要とすること、今回の1例でもあったように白血病などでは腫瘍細胞の混入のリスクがあること、保険適応外の治療であることが挙げられます。

小児、思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドラインでは、小児の項目においては、思春期以降の女兒の場合は、未受精卵子凍結保存が考慮されると記載があります。また、思春期前の女兒に対する妊孕性温存法としては卵巣組織凍結保存が唯一の方法であるとされ、思春期以降でも、治療開始までの時間的猶予がない場合は、卵巣組織凍結保存の対象となることが記載されています。ただし、現在は研究段階にあり、限られた施設で臨床研究として行われるべきであるとされています。

造血器腫瘍の項目においては、急性白血病では、卵巣

組織凍結保存は白血病細胞の混入の危険性のために一般的には推奨しないと記載されています。その他の造血器悪性腫瘍では、卵巣凍結保存は研究段階であるものの、施行可能な施設において考慮されるとされています。当施設でも ALL の 1 例で認めた卵巣浸潤のリスクですが、白血病はやはり高リスクであり、そのほかに神経芽腫、バーキットリンパ腫と小児期に多い疾患が挙げられます。将来的な科学の発展を考慮し、欧州造血細胞移植学会では白血病に対する OTC を許容する考えを示しています。このことに関しては、戻さずにその試験管内で原子卵胞を成熟させていく研究が発達していけば原子卵胞から成熟した卵子にした状態で戻せたら、またはその試験管内で受精ができればということで保存が可能ではないかと言われています。

凍結卵巣組織保存切片の微小残存病変解析に関し、リアルタイム PCR やマルチカラーフローサイトメトリーを用いた評価が報告されています。Dolmans (ドルマンズ)らは、リアルタイム PCR を用いて 18 例中 9 例で MRD が陽性であったこと、卵巣組織を移植した免疫不全マウスの 18 例中 4 例で白血病腫瘍を形成したことを報告しましたが、一方で、MRD 陽性の 9 例中 5 例では免疫不全マウスで白血病細胞を認めなかったことも報告しています。これらの以前の報告では、卵巣凍結組織切片の MRD 評価と再発に関して明らかにはなっていないため、より正確な MRD 測定法での評価が必要と考えられます。そこで本研究のアウトラインを示しますが、droplet digital PCR (ddPCR) を用いた MRD の解析を国立成育医療研究センター 小児がんセンターの先生方にお願ひし、共同研究とさせていただきます。

目的としては、ddPCR の高感度で正確な定量性を活用し、卵巣組織の MRD 測定法を確立することであり、対象は卵巣組織凍結保存者で本研究への参加に同意した女性がん患者・サバイバーになります。今回使用した ddPCR は通常の定量 PCR と同じく、蛍光色素で標識された probe とその領域を挟む primer を使用し、テンプレートの DNA と mix して、まずこの generator という機械で約 2 万粒の分画に分けます。厳密にいうと違うのですが、一つの droplet=粒に一つの DNA が入るとお考えください。そしてサーマルサイクラーで PCR 反応を

行うことで、配列に対応した発色が起こり、それを reader で数を数えて、正常との比をとることで、検体に含まれた対象とする配列の絶対定量が可能となります。

ddPCR-MRD の方法は、腫瘍細胞と正常細胞の全エクソーム解析により、腫瘍特異的な一塩基多型の配列情報を得ます。そして、腫瘍細胞クローンに特異的な一塩基置換 (SNV) を細胞の指紋として選びます。その一塩基置換は必ずしも腫瘍の driver mutation である必要はなく、passenger mutation と考えられる変異でも良いことが特徴で、そのため標的が設定できないということはありません。その指紋を標的として、primer/probe を設計し、ddPCR を用いて MRD を測定します。

ddPCR を用いて微小残存病変 MRD を検出する場合、検出標的として腫瘍特異的な一塩基多型を選択することで、MRD の特異性を高めることが可能となるだけでなく、腫瘍においては容易に複数の一塩基多型を選択可能であることから、複数の標的で MRD を同時に測定することにより、より正確に MRD を測定できる可能性があります。1 症例につき 4-6 個の標的とする一塩基置換 (SNV) を選択し、それぞれの多型について特異的な primer/probe を設計、作製をする予定です。そして、正常ゲノムにおける MRD 陽性率が  $1.0E-5$  以下、かつ腫瘍ゲノムを用いた希釈系列により  $1.0E-4$  以下の感度を有する primer/probe セットを用いて MRD を測定する予定としています。

現在、リクルートした 6 例から同意を得ることができ、生殖細胞系列の DNA と腫瘍細胞の DNA を抽出し、全エクソーム解析を実施しているところです。現在一部はシーケンス中ですが、一部はまだランを待っている状態になります。シーケンスが終了し次第、腫瘍特異的な複数の一塩基置換に対して ddPCR の primer/probe を設計し注文します。これに約 2~3 か月かかります。primer/probe の条件検討を経て、適切に解析を行うことができる primer/probe を使用し、ddPCR で卵巣組織の DNA 中に腫瘍特異的な一塩基置換が検出されるかをみます。Primer/probe の条件検討から解析までで約 2-4 か月かかります。まだ解析途中であり、成果がでていないため、申し訳ございません。今後、成果が出せるように研究を続けていければと思います。

### ③ 小児がん長期フォロー患者における心機能障害の検出

日本大学小児科学系小児科学分野 大熊啓嗣先生

近年、小児がん治療成績の向上により生存率は飛躍的に向上しています。現在、欧米では成人人口の 450 人に 1 人、日本では 700 人に 1 人が小児がん経験者であると推計されています。St. Jude 小児病院でも 1962 年から 2008 年までで殆ど多くの方が生存例となるような治療成績となっています。小児がんの治療成績が向上するその一方で、治療後数年から十数年経て晚期合併症が出現することが明らかになっています。晚期合併症とは小児がん自体の侵襲あるいは治療の合併症が治療後長期間を経て出現することをいい、晚期合併症には身体的問題・心理的問題・社会的問題など多岐にわ

たります。晚期合併症を複数抱えるケースも認めます。晚期合併症の発生頻度としては、診断から 15 年経過した小児がん経験者 290 名の晚期合併症の頻度の報告を見ると、内分泌合併症 41% (120 名) と多く、臓器合併症 26% (74 人) と 4 人に 1 人が何かしらの臓器異常を有しているという結果でした。また、小児がん晚期合併症の累積発症率は増加傾向にあり、プラトーに達しません。治療後 30 年以降も合併症が発症しています。St. Jude 小児病院からの報告では、小児がん経験者において 45 歳までに健康上の問題を抱えている人は 95.5% と、殆どの方が抱えているという結果でした。



石田也寸志先生のデータ(小児がん経験者の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)によると、16歳以上の小児がん経験者185名を対象に調査したところ、晩期合併症を有する割合は男性50%、女性64%と半分以上の人が何らかの晩期合併症を発症しています。小児がん治療終了後AYA世代や成人期になっても、小児がん経験者は長期に渡るフォローアップが必要です。

小児がんは成人がんと違い肉腫が中心であり多種多様な疾患が含まれます。成人がんだと症例数は年間97万人登録されていますが、小児がんは2千人、AYA世代(15-39歳)でも2万人と症例数が少ないです。小児は強度の強い治療へ耐性があり、集学的治療を行います。また、治療時期はまだ発達・発育の成長段階の途中です。精神的・心理的面で治療時の意思決定が自分よりは親の決定であり、治療終了後の人生が長い(60年以上)ことが見込まれ、治療終了後に様々なイベント(就学・就職・結婚・妊娠・出産)が待っていることで、様々な問題が存在します。(自分と同じ疾患の情報が少ない、治療後様々な晩期合併症が出現する可能性がある、正常な発達・発育への障害が出る可能性がある、自分の疾患についての理解が乏しい、治療後の人生が長くその後の生き方に影響を及ぼすなど)

小児がん経験者の死因を見ると、1位は発がん(再発・二次がん)ですが、2位に心臓血管系合併症が死因に関係するという報告があります。そこで我々は心臓血管系合併症の晩期合併症を研究しています。

心毒性のある薬としてアントラサイクリン系抗がん剤が危険因子とされています。アドリアシン(ADR)を1と換算すると、ダウノマイシン0.85、イダマイシン5、ノバントロン4、テラルピシン0.6となります。成人ではADR換算で450mg/m<sup>2</sup>は危険とされていますが、小児では容量依存性ではなく、低用量でも使用すると心臓血管系合併症の危険があるとされています。アントラサイクリン系抗がん剤以外にも、治療時5歳以下や造血幹細胞移植、胸部放射線照射も危険因子となっています。

研究の背景は、心エコーでの2次元スペクトルトラッキング法(2DSTE)による左室心筋 deformation 指標、特にGlobal longitudinal strain(GLS)はanthracycline系薬剤(ACT)使用のがん生存例における潜在性心筋障害の早期検出と心筋障害予測に有用である。また、3次元スペクトルトラッキング法(3DSTE)エコーによる左室駆出率に異常を認めない小児がん生存者においても、3方向(長軸・短軸・円周性)のストレインおよびねじれのtwistは健常例に比較して低下していると報告されている。また、3方向ストレイン中、長軸のlongitudinal strainは左心室内膜側病変を、円周性のストレインおよびねじれは左室心外膜側病変を主体として反映されているという報告がありますが、これが小児がん生存例において臨床的意義は不明であるという報告もあります。

そこでスペクトルトラッキング法エコーの解析(スライド)心臓の壁運動を2点の距離を測って解析します。

長軸・短軸・円周性のストレインで、心筋障害の早期の指標になるという報告から研究してきました。

2次元エコーにおいてEFやFSなど数値で異常が出ない症例の、中核のところの原動異常を認めている症例があり、左室の全体的な機能とどのようにリンクしているかという報告はされていないが明らかになっていません。左室の壁運動異常がある例と異常のない例、他にコントロールとして健常群の3郡で比較すると、年齢や肥満BMI、トロポニンやNT-proBNPなどバイオマーカー、アントラサイクリン系の投与量含め大きな有意差はありませんでしたが、3次元スペクトルトラッキング法のエコーでは壁運動異常がある例が、グラフを見ると異常値が高いという結果が出ています。このような背景を経て、左室駆出率に異常を認めない無症候性小児がん生存例における3DSTEでの心機能障害の検出、特に3方向ストレインの臨床的有用性を明らかにすることを研究目的としています。

研究デザインは単一施設横断研究で、対象は無症候性小児がん生存者49例、平均年齢16.1歳、女性29%と男性の方が多く、平均治療後経過観察年数は9.5年±3.3年、ACT投与平均累積量は230mg/m<sup>2</sup>となっています。選択基準としてEFが53%以上を正常例とし、ACT系薬剤治療後経過期間5年以上、再発例は除外し、高血圧・糖尿病など冠血管危険因子保有例は除外しました。疾患の内訳は、急性リンパ性白血病15例、神経芽腫12、急性骨髄性白血病7、骨肉腫7、横紋筋肉腫3、非ホジキンリンパ腫2、ホジキンリンパ腫2、肝芽腫1です。

計測は東芝超音波装置(Artida)を用い解析を行いました。3Dエコーで長軸の方向のストレイン(GLS)、円周方向ストレイン(GCS)、中心方向ストレイン(GRS)、ねじれ(Torsion)を計測し、組織ドップラー法で僧帽弁輪部中核側E/e'、心内膜および心外膜側の運動を考慮した心臓挙動指標(Combined Strain)を定めGLS×GCSで評価しています。我々が以前発表したデータでストレイン低値基準(年齢をマッチさせた健常対象22例から求めた各ストレインの-0.2SD以下)Cut off値GLS:-12.3%、GCS:-25.3%、GRS:25.7%となっています。結果から何かしらのStrainの低下を認めている例は59%と半数以上でした。GLS低値16.3%、GCS低値30.6%、GLS+GCS低値12.3%でした。GLSとGCS正常群がグループ1、GLS低下グループ2、GCS低下がグループ3、どちらも低下をグループ4として分類し、4群間で年齢・治療後の期間・アントラサイクリン系抗がん剤累積投与量・Radiationの有無・EF・3Dの指標などを計測比較しました。GLSとGCSで分けているのでそこで有意差を認めているのは当然ですが、経過年数の項目ピッチが0.043、GRSでも低値で有意差を認めている傾向となっていますが、そのほかは大きな差は認められません。また、この結果を図で示すとComb-S(GLS×GCS)は正常群とGLS-GCS単独低下例の有意差は無くなるため、おそらくそれらの単独低下例は相反する壁運動の対象作用によって相互的な干渉作用があるかと考えています。また、Comb-Sと治療後経過年数の関係を

ROC 解析すると、各ストレイン低値を予測する治療後経過年数の ROC 解析では 10 年を過ぎたもので Comb-S の低下、最も危険度の高いものは Odds ratio として 6.0、これが 10 年という結果になっています。やはり 10 年を過ぎると Comb-S が低下しているという解析結果となっています。

以上の結果から治療後平均 9 年経過した無症候小児がん生存例で GLS/GCS 単独もしくは両者に低値を示した例は約半数(59%)に存在しましたが、GRS 低値は認めませんでした。低値を来した GLS および GCS により患者を 4 群に分類し臨床データを比較すると、3 方向ストレインと経過年数のみ 4 群間で有意差を認めました。また、グループ 2 と 3 の間に Comb-S の有意差がなかったことから、両ストレインは相補的に作用して LVEF を維持している挙動特性が伺われました。両ストレインに低下を来したグループ 4 群では内膜側・外膜側両方の心臓挙動低下が疑われました。Comb-S では経過年数・GRS に有意相関し、重回帰分析で Comb-S に最も関与する因子は経過年数でありました。ROC 解析による心臓挙動低下を予測するのは経過年数の Cut off 値は 10 年で Comb-S が最も感度の良い指標でした。以前の報告で無症候小児がん生存例の約半数で 10 年以内に心エコーでの左心機能異常もしくは構造異常が検出されています。また、最近の検討では、無症候小児がん生存例の 27% に 5 年間の経過観察で左室内径短縮率(FS)低下を認め

ています。これらの異常の出現頻度は 3DSTE を使用したストレイン低値例の頻度とほぼ一致すると考えています。

一般的な LVEF が維持されている ACT 使用無症候小児がん生存例でも、治療後 10 年以上経過すると心臓挙動が低下し、各ストレインが相補的に作用し心機能を維持している様相が明らかとなりました。心臓挙動低下例では潜在性心筋障害早期検出のため綿密な経過観察が必要であると考えます。今後はストレインが低値した例が 1 年 2 年と経過すると、どのようなストレインの経過をたどるかどうか、また最近では左房や右室なども心機能障害の早期検出の指標となっているため、その機能異常も同じように解析できたらと考えています。日本大学板橋病院の長期フォローアップ外来では担当専門医 3 名で週に 3 回程度行っています。その他に発達心理・内分泌・循環器・小児外科・腎泌尿器・生活習慣病、他に 3 年ほど前から成人(高校生以上)の造血細胞移植フォローアップ、耳鼻科・眼科・歯科などの科は月から金曜であればコンサルトをにかけて受診してもらっています。成人(AYA 世代含む)の方々、他院で治療を受けた患者さんも他診療科と連携しフォローアップしています。患者ごとにオーダーメイドなフォローアップスケジュールの立案、FU 手帳(JPLSG)の作成を行い、地域の医療施設やかかりつけ診療所と連携し情報共有を行っています。

#### ④ 標準復学支援要領の患者向けリーフレットの作成とその有用性・効果の検証

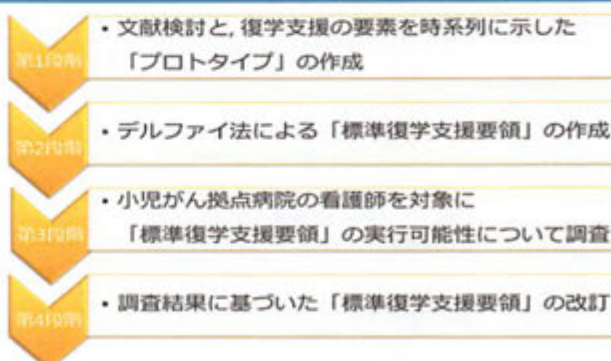
国立成育医療研究センター 後藤清香先生

近年の目覚ましい医療の発展により小児がんの治癒率は 80%以上に上昇し、多くの小児がん患者が入院する前に通っていた学校に復学するようになってきました。そのため、小児がん患者の課題は退院後の社会生活に移るので疾患や治療の影響を受けながらも学校生活を送れるよう復学支援が行われるようになり、その重要性は認知されて課題意識が広がりをみせています。2016 年のがん対策基本法の改正によって「小児がん患者における学習と治療の両立のための環境整備と施策の必要性」が掲げられました。また 2018 年の第 3 期がん対策推進基本計画では「小児と AYA 世代のがん医療の充実」に向けて「がん教育と普及啓発の整備の必要性」が掲げられました。さらに小児がん拠点病院の指定要件では「患者の発育及び教育等に関して必要な環境整備」が掲げられ、小児がん拠点病院に期待される役割として「教育環境の提供」が示されています。このように小児がん患者の復学支援は国策としても注目を浴びています。

小児がん患者の復学における課題として先行研究では小児がん患者・保護者・学校関係者・医療者等さまざまな視点に基づく報告があります。しかしこれらはそれぞれ行われ、関連付けられておらず、復学支援の標準化に着目した研究はありません。関連領域を横断的網羅的にカバーする支援策が構築されておらず、標準復学支援が無いことで復学支援の均てん化と、その質の向上が困難となっています。ここで言う標準化とは一定水準の質が

補償された揺らぎがない包括的な支援を指しています。このような背景から私たちは小児がん患者の復学支援において、患者・家族・学校関係者・医療者の連携や協力体制づくりの要素を抽出した標準復学支援要領をこのような 4 段階のステップで開発しました。

#### 要領の開発手順



まず、第 1 段階は研究方法を文献検討とし、医学中央雑誌を用いて文献を検出し、さらに検索過程で見出された有用な文献を加え、研究目的に合致する 39 件を対象としました。対象文献を概観すると、復学支援の内容は時期によって特徴が見られたため、5 つの時期に分けて分析しました。

次に、「誰が誰に対してどのように復学支援をするか」について時期別に分類し、小児がん患者の標準復学支援要



領「プロトタイプ」を作成しました。この過程は小児看護学の研究者と小児看護経験のある看護師で合議し、妥当性を確保しました。

第2段階目は研究方法にデルファイ法（診療ガイドライン等の作成時にコンセンサスの形成を目的に使用する方法）を用いました。今回、要領の作成にあたり、有識者の意見を集約する方法として適切であると考え選択しました。デルファイ法に参加する有識者は小児がん患者への復学支援経験があり、医療と教育の研究実践に携わる5名を選出しました。デルファイ法は計3回行ったところで最終的な合意が得られました。

第3段階目の研究方法は3つの条件を満たす看護師に要領の実行可能性について半構造化面接調査を実施しました。

第4段階目は第3段階目の面接調査の結果を踏まえて要領の実用化に向けた課題は4つに大別されたため改善が求められた項目を改訂しました。

以上4段階で開発した要領はより実効可能性の高いものと考えられました。

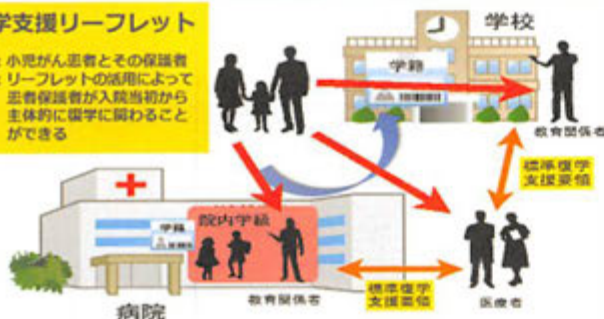
本研究では復学支援の次のステップとして、小児がん患者及び家族に対しての情報提供に着手することとしました。具体的には標準復学支援要領の患者向けリーフレットを作成し、その有用性と効果を検証し、リーフレットが小児がん患者及び家族に対して、復学の重要性の理解の助けに役立つようにすることを目的としました。

要領を患者と家族目線でリーフレット化することにより、医療者・教育関係者のみならず患者と家族に対して復学の重要性の理解が進むことが期待されます。さらにリーフレットを全国の小児がん診療施設に配布することで復学支援の均てん化が促進され、患者と家族が安心して復学できる社会の実現を期待できます。ここ数年で復学支援に関連するパンフレットはいくつか出回っているため、このような研究は新規性に乏しく、いまさらと思う方もいるであろうが、現実問題として地方の小児がん診療施設では標準的な復学支援が必ずしも提供されておらず、患者・家族・医療者の裁量に任されている部分が多いため、復学支援の質に差が生じ困っている患者と家族がいます。そのような方たちがこのリーフレットを活用することにより、少しでも安心して復学できる手助けになればと考えます。

## 研究の意義

### 復学支援リーフレット

対象：小児がん患者とその保護者  
目的：リーフレットの活用によって患者保護者が入院当初から主体的に復学に関わることができる



患者と家族目線でリーフレット化することによって全国の小児がん診療施設における復学支援の均てん化が促進され、患者と家族が安心して復学できる社会の実現を期待できる

研究方法は2段階で行いました。まず1段階目では医師・看護師・教育関係者などによりワーキンググループを構成し、20ページ程度の患者向けリーフレットを作成しました。要領に挙げられた好事例についてはより一般的な情報として提供することを考慮しました。2段階目は、1段階目で作成した患者向けリーフレットの有用性と効果を検証しました。研究デザインは自記式質問紙調査としました。対象は小児がん拠点病院15施設で研究期間内に入院または外来で診療されていて「病名告知を受けている小学校4年生以上の小児がん患者及びその保護者」で、主治医の許可があるうえで「リーフレットをモニターとして閲覧することに同意した者」としました。厚労科研松本班の調査によれば2016年に小児がん拠点病院15施設に1ヵ月以上入院した小・中学校の小児がん患者のうち入院治療終了となった患者実数は220人でした。このうち調査に回答できる割合を30%とし、小中学生患者数を60人程度と見積もりました。高校生に関してはさらに少ないことが予想され、合計で80人を目標対象者数としました。調査内容はリーフレットの実用性と加筆修正した方がいい点、復学に関するエピソードなどとなりました。分析方法は調査内容をまとめ、その結果に基づいてリーフレットの内容を改訂補完し実行可能性を高めることとしました。この過程は研究者らで合議し妥当性を確保しながら進めました。

結果については以下の通りです。リーフレットの作成に携わるワーキンググループメンバーは小児がん中央機関の医療者・小児がん患者の教育を含む特別支援教育の開発に携わった経歴を持つ教諭・教育学研究者、普通学級と院内学級で特別支援教育を実践している教諭の計5名でした。実際に作成したリーフレットは患者と家族が携帯しやすいようB5判見開き15ページとし、鉛筆などで書き込むことができるような素材としました。



構成は「入院したら最初に行うこと」「退院前にやっておくこと」「復学支援調整会議とは」「もうすぐ復学するあなたの不安に対して」「みんなの声」などとなりました。

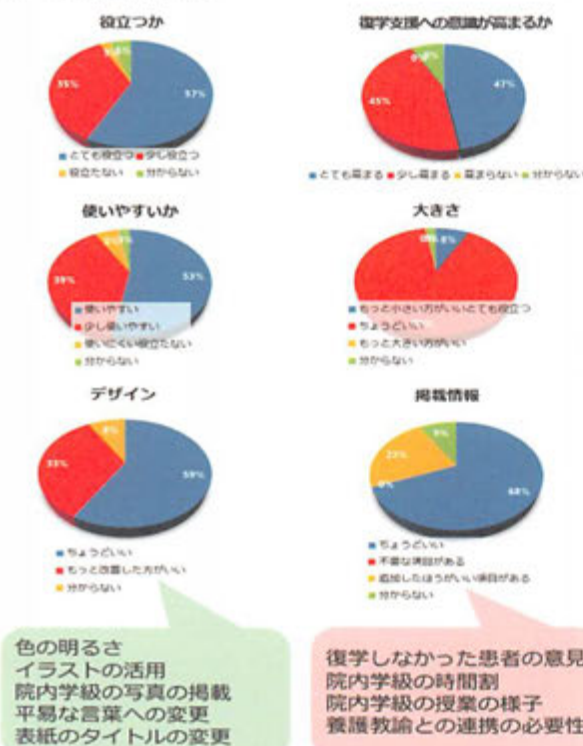
「入院したら最初に行うこと」という項目は患者自身に確認してもらう目的で意図的にチェック欄を設けました。「前籍校とのつながり」という項目ではつながっておくことの重要性を明記し、つながっておくために前籍校の情報で知っておいた方がよい内容と、前籍校に伝えておいた方



が良い情報の両方の具体例を記載しました。「あなたを支えてくれる人」という項目ではあなたを中心にどんな人たちがいるかを示しました。「復学支援調整会議」という項目は入院時と退院時に分けてどんな目的でいつ頃開催し、誰と何を話し合うと良いかなど細かい内容を一覧表にまとめました。「もうすぐ復学するあなたの不安に対して」という項目は孤独を感じさせないようにする目的で意図的に語りかけるような文章表現にしました。「みんなの声」という項目は患者・看護師・院内学級の教員などから寄せられた好事例を掲載しました。参考資料ではスマホ世代の患者に合わせてQRコードを掲載しました。

リーフレットの有用性と効果の検証の結果です。2019年7月現在も調査は継続中であるため今回は調査結果の一部として、国立成育医療研究センターにおける結果を報告します。調査配布数53部、回収数40部、回収率75.5%でした。対象者の背景は保護者56%、患者44%でした。(病気の種類・治療方法は図を参照。)5割以上が小学生で入院治療を開始し、小学生のうち入院治療を終えて登校を再開していました。復学支援を受けた経験のある人が7割、院内学級へ通学経験のある人が8割でした。リーフレットの有用性についての結果では、9割以上が「リーフレットはとて役立つ」「少し役立つ」、リーフレットがあると復学への意識が高まるかについては「とても高まる」「少し高まる」、リーフレットは「使いやすい」「少し使いやすい」、大きさは「ちょうどよい」と回答しました。

## ②リーフレットの有用性



色の明るさ  
イラストの活用  
院内学級の写真の掲載  
平易な言葉への変更  
表紙のタイトルの変更

復学しなかった患者の意見  
院内学級の時間割  
院内学級の授業の様子  
養護教諭との連携の必要性

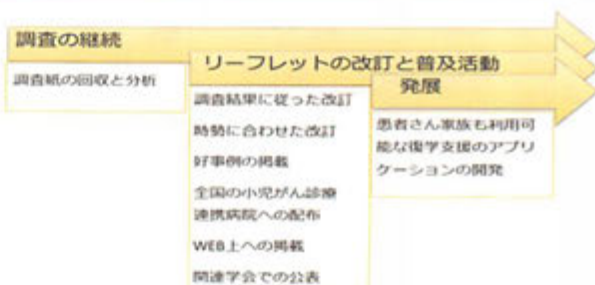
一方でデザイン・掲載情報は2~3割の人が加筆修正を求めています。加筆修正ポイントとして、「デザインではリーフレット全体の雰囲気や暗いため色を明るくしてほしい」「子どもが読みやすいようにイラストを活用してわかりやすい言葉に変更してほしい」「院内学級の様子がイメージできないため写真を掲載してほしい」「表紙のタイトルに小児がんと記載してあるため表現を変更してほしい」と望んでいました。掲載情報では「前籍校へ復学せずフリースクールへ変更した人への意見や院内学級の具体的な時間割、

養護教諭との連携の必要性なども掲載してほしい」と望んでいました。リーフレットの配布時期は5割の人が「診断時」、3割が「治療中」と回答しました。リーフレットに関する自由記載欄には「リーフレットを配って終わりにするのではなく、これをもとに口頭での説明やフォローが必要だ」という貴重な意見も挙げられていました。その他にぜひ皆に知ってほしい復学に関する良かったエピソードの一部として「私は卒業式の時期に退院しました。髪の毛が生えそろうていなく式に出席するだけの体力も回復していないため、やむなく卒業式は欠席しました。後日卒業証書を学校に受取りにいくと私だけのために校長室で卒業セレモニーを開いてくれました。思いがけない学校の対応に感動して涙が出ました。」「復学したけれど教室が4階だったので毎日上り下りだけで疲れてしまい苦労しました。担任の先生に相談すると教科書などは教室に置いていってよといわれ、階段の踊り場に休憩用の椅子も置いてくれました。些細なことだけれど心遣いに救われました。」など心温まるエピソードが記載されていました。

考察です。リーフレットは具体的な復学支援の要素を含んだ内容であることから復学支援への意識が高まり、有用性の高さが示唆されました。一方で、内容を平易にする、親しみあるデザインにするなど体裁を改善することで、さらに有用性は高まると期待できます。先行文献によると医療機関に配置されている従来型の患者向けリーフレットは、患者・家族が手に取り目を通して理解し行動して初めて奏功するものであるため、もともと関心や理解度の低い患者・家族に功奏するかは不確かだという報告があります。よって今回私たちが開発したリーフレットはあらかじめ医療者が目的と内容を理解し、患者と家族に説明しながら手渡すという双方向コミュニケーションプロセスを取ることが患者と家族の理解度の向上をもたらすと考えます。小児がん患者の復学支援は、のちの就労につながる重要な支援と考えられるためこのような支援に対する公的なインセンティブがあると、より一層効果的な支援につながる可能性があると考えます。

本研究では入院中の教育と復学の重要性について小児がん患者と家族に向けたリーフレットを作成しました。精練されたリーフレットの普及によって小児がん患者と家族が入院中から教育の必要性を理解し、安心して復学できる社会の実現を目指すことができます。以上を踏まえ、今後は調査を継続しながらリーフレットの改訂と普及の活動を行っていく予定です。さらに、患者・家族の利用可能な復学支援のアプリケーションの開発も検討しています。小児がん患者の復学支援の質の向上に向け、今回の認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトの研究助成を通じこの取り組みを一層加速したいと思います。

## 今後の計画





⑤ 小児がん経験者のQOL向上を目指した支持療法の質評価に関する新たな小児用の日本語版評価尺度の開発  
独協医科大学医学部小児科学 福島啓太郎先生 (発表者) 自治医科大学小児科学 早瀬翔美先生

本研究は2年目の助成となり、まだ研究途中ではありますが、これまでの結果を報告いたします。

小児がんは治療成績向上のために化学療法や、放射線治療、造血幹細胞移植、手術などの強力な治療が行われます。近年小児がん診療においては健康関連の quality of life(QOL)の重要性が認識されてきています。QOLの向上には治療や原疾患、多彩な晩期合併症から患者が苦痛と感じていることを正確に把握することがまず重要です。そのためには多くの症状を評価できる小児がんに特化した適切な日本語評価尺度が必要であると考えます。現在小児がん患者向けの評価ツールとして日本語版の開発されたものは代表的なものに Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) や Minneapolis-Manchester Quality of Life Survey of Health-Adolescent Form(MMQL-AF) などが 있습니다。しかし MMQL-AF に関しては小児がん長期生存者の QOL 評価尺度であり、がん治療中の児の評価はできません。また、PedsQL に関しては過去の週単位での QOL を評価するため、短時間で変化する化学療法中の苦痛や QOL を評価するには不十分です。そのため、数日から1週間の多項目の症状を多面的に評価が可能な QOL 評価尺度である Memorial symptom assessment scale(MSAS)の小児用の日本語版の開発が必要と考えました。

MSAS は成人がん患者の症状評価尺度として 1994 にアメリカで開発されました。その後、2000 年代に入り小児向けに 10-18 歳用の MSAS10-18、7-12 歳用の MSAS7-12 が開発されました。10-18 歳用は 31 個の症状、7-12 歳用は 8 個の症状で構成されています。実際に小児がん患者の苦痛について複数の症状を多面的に(頻度・重症度・どれ程困っているか)評価できる評価尺度です。10-18 歳用は評価する日から 1 週間以内の、7-12 歳用は評価する前日と当日の 2 日間の事象を対象としています。

7-12 歳用の原版では実際の症状が書いてあり、例えば「昨日と今日痛みはあったか」に Yes/No で回答し、Yes であれば以下の 3 つの項目について答えるという形になっています。13-18 歳用も基本的な構成は一緒で、少し細くなった INSTRUCTION が続いた後に、症状について有るか無しかを聞き、ある場合だけ下に続く項目を回答するようになっています。

本研究の目的は、小児がん患者の症状評価尺度である MSAS の日本語版(J-MSAS)を尺度翻訳の手順に則り作成すること、そして実際に小児がん患者を対象にした調査を行い、その妥当性、信頼性を検証すること、J-MSAS を開発することにより小児がん患者の症状把握を容易にし、苦痛に対する適切な緩和的治療介入や QOL 向上に役立てることです。

開発の定められた手順は①日本語版開発について原著者に連絡②MSAS 日本語版(J-MSAS)試作版の作成③試作版を Patient testing し確認④修正項目を加え J-MSAS の作成⑤出来上がった J-MSAS を大人数の患者で Field

testing⑥結果の統計解析を行います。本研究は 2017 年度に④まで終了し、2018 年度は⑤の Field testing を行いました。

①日本語版開発について原著者に連絡する。これはもしも既に取り掛かっている研究者がいる場合には研究自体ができないですし、著作権を定めているような症状評価尺度もありますので確認します。今回は著者のコリンズ先生に連絡し、著作権がなく無償で使えることを確認しました。また、今回は翻訳するだけでなく、原版にはもともとなかった保護者が答える proxy 版作成の許可もいただきました。MSAS10-18 歳に関しては、7-12 歳用が開発されているため、13-18 歳に変更する旨を了承していただきました。

②J-MSAS 試作版の作成の流れは、順翻訳で 2 名の翻訳者がそれぞれ翻訳し、そこから日本語の翻訳を行います。これを調整といい、小児科医・小児専門看護師・院内学級教諭によって日本語版第 1 版を作成します。これをまた翻訳家によって逆翻訳(日本語→英語)し、その結果をどのようなプロセスかも含めて原著者に送り日本語版試作版の完成となります。

実際にできた試作版を使って後は Patient testing を行い J-MSAS 完成版作成にしますが、今回は自治医科大学とちぎ子ども医療センターで Patient testing を行いました。この結果で修正版を作成し、さらに修正版を英語に翻訳します。そしてまた Patient testing の経過や修正点に関して原著者にレポートを作成し確認していただき、日本語版 MSAS(J-MSAS)が完成しました。

次に今年度から行った Field testing の詳細は、作成した J-MSAS と 2 種類の PedsQL(既に開発済みの QOL 評価尺度日本語版: Generic core module と Cancer module)を患者及び保護者に回答してもらいました。対象者は、小児がんの治療中から治療終了 5 年以内の 7-18 歳の小児がん患者とその保護者および自分で回答できない 2-6 歳の小児がん患者の保護者です。目標人数は J-MSAS7-12、J-MSAS13-18、J-MSASproxy それぞれ 84 名を設定しています。参加施設は 12 施設あり、IRB 承認済みが札幌医科大学病院、札幌北楡病院、秋田大学病院、独協医科大学病院、東京慈恵会医科大学病院、東京都立小児総合医療センター、自治医科大学病院、京都府立医科大学附属病院、鹿児島市立病院、兵庫県立こども病院、大阪母子医療センターで、IRB 承認待ちは聖路加国際病院です。北は北海道から南は鹿児島まで広い地域の患者や医師に協力していただいています。東京慈恵会医科大学病院は IRB をとりましたがリクルートがうまく進まず、担当の医師も異動してしまい 0 名となっています。聖路加国際病院は書類審査がまだ通っていない状態でリクルートはまだ始まっていません。

回収した質問紙調査結果について統計解析します。MSAS の平均・標準偏差・範囲を算出し、項目とスコアの分布を評価します。実行可能性については各質問に対する回答の項目欠損割合を算出し検討します。信頼性は

内的整合性を各スコアの Cronbach  $\alpha$  スコア  $>0.7$  で適切と判断し、再現性を再テストの下位尺度毎の級内相関係数で評価します。妥当性の併存的妥当性は MSAS と各 PedsQL との相関で評価します。収束的妥当性に関しては J-MSAS で「同じ評価者・異なる下位尺度」と「異なる評価者・同じ下位尺度」は中等度から高度の相関を示すこと、「異なる評価者・異なる下位尺度」は相関が低いことを仮説とし、Pearson, または Spearman の相関係数を用いて検討します。また J-MSAS の各質問紙ごと、下位尺度ごとに多特性スケーリング解析を行い、収束的妥当性や弁別的妥当性の評価を行う予定です。

結果は残念ですが症例数が目標に現時点で達しておらず、2019年9月30日まで患者登録機関を延長し現在も Field testing を施行しています。今回は中間解析として結果を提示します。

### ① 研究参加者の特徴

6月までの集計で2-6歳で73名、7-12歳86名(目標達成)、13-18歳がリクルートが難しくなり66名にとどまっています。回答した保護者の年齢は中央値 41 歳(26-58)でこれは祖母も含まれています。男女の性別は男性が少し多いがそれほど大きな差ではありません。診断は白血病が小児がんでは一番多い病気のため6割強と群を抜いて多いが、固形腫瘍、リンパ腫、脳腫瘍の他に、大腸がん肝臓がんなど小児としては希少な疾患の方もおり、多岐にわたるがん患者さんが参加してくれました。病気は初発が多く8割強でしたが、再発の方も1割強いました。治療状況に関しては治療中・治療終了とほぼ同程度いました。

### ② 研究参加患者の症状頻度

J-MSAS7-12は8項目(かゆい・疲れた・痛い・心配・吐き気・不眠・食欲不振・悲しい)となっており、治療中・治療終了で分けるといづれも治療中の患者の方が症状頻度の高いことがわかりました。13-18歳の31項目のうち上位8症状(眠気・痛み・見た目の変化・イライラする・汗をかく・嘔気・毛髪の脱毛・息切れ)に絞るとイライラする以外は、治療中の患者が多いため有意差はないが見た目の変化や毛髪の脱毛は治療中や治療終了で大きな開きがあるのが見れます。

③ 8-12歳の患者における MSAS と PedsQL generic core scales との相関を見ました。7-12歳ではなく、なぜ8-12歳かという PedsQL の年齢の設定が少し細かく、7歳は5-7歳に入ってしまうことがあり、データベースの統合作業が欠損項目などもあり煩雑になってしまうので、一番ニーズの集まっている8-12歳で行っています。見ているものとしては総スコアの相関と類似のスコアで身体症状スコアと身体機能ドメイン、精神症状スコアと感情的機能ドメインです。結果が負の相関になっているのは間違いではなく、MSAS は具合が悪いほどスコアが高くなるが、PedsQL は具合が良いほどスコアが高くなる計算になるためです。患者治療終了後の総スコアだけ解析したのを見ると、 $r = -0.76$  と高度の負の相関があり、これを治療中に限定するとさらに  $-0.85$  とかなり高い相関を示しています。治療中の患者を抜いたとしても  $-0.54$  で相関を高く認めています。身体症状スコアと身体

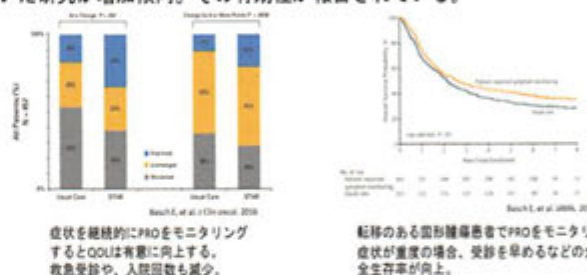
機能ドメインを見ても  $r = -0.56$  と中等度の負の相関を認めましたし、精神症状スコアと感情的機能ドメインにしても同様に  $r = -0.68$  と中等度の負の相関を認めました。

限られた症例数と項目での中間解析ではありますが、J-MSAS と PedsQL generic core scales は8-12歳の患者において中等度から高度の相関を認めました。質問紙開発は相関に関して設定が通常の統計とは違うところがあり、先行研究では相関係数 0.4 以上や 0.5 以上を高度と定義しているもので尺度開発が成功しているものもあり、本研究の妥当性にも期待が持てる結果が得られました。また、白血病が最多ではあったが、多岐にわたる小児がん疾患における症状に特化した横断的調査を行うことができました。このような評価尺度が今までなかったことから、おそらく本邦初の非常に貴重なデータであり、二次解析や MSAS を用いた今後の小児緩和ケア研究の発展にぜひ役立てたいです。

## 考察

### J-MSASを用いた小児緩和医療研究の可能性

成人領域では症状評価尺度から得られた Patient Reported Outcome(PRO)を用いた研究が増加傾向。その有効性が報告されている。



今後、開発したうえでどのような研究をしていくことで患者に活かしていけるかという事で、先行研究を見ると、どちらも成人の領域ではあるが、症状評価尺度から得られた結果 Patient Reported Out (PRO) を用いた研究が近年非常に増加傾向です。実際にその有効性についても報告されてきており、症状を継続的に PRO をモニタリングすることで見ていくと、QOL がスター群 (usual care) は有意差をもって QOL の向上が見られますし、本文中には緊急受診や入院回数も検証しますという事が書かれていました。転移性の固形腫瘍の患者で PRO をモニタリングし、症状が重度の場合は受診を早めるなどの介入をした結果、全生存率まで向上するという事で PRO の有用性が示されています。

今後の方針は⑤Field testing を2019年9月30日までに行い、終了後速やかに⑥統計解析を行って J-MSAS の信頼性・妥当性を検証し、2019年度中の英語論文投稿を目標としています。

【まとめ】小児がん患者の症状評価尺度である MSAS の日本語版(J-MSAS)の Field testing を行いました。中間解析で J-MSAS と PedsQL generic core scales は中等度から高度の相関を示しました。また、多岐に渡る小児がん疾患における症状に特化した横断的調査を行うことができました。今後は Field testing を終了次第、速やかに統計解析を行って開発を完了し、小児緩和ケア研究の発



展に役立てたいと思います。

本研究は2年間ハートリンクワーキングプロジェクトの研究助成を受け、その研究成果から「小児がん患者の症状評価尺度開発のための調査研究」で2019年度科学

研究費助成事業の若手研究に採択されました。これはこの機会がなければ成しえなかったことだと思いますので、深く感謝申し上げます。

#### ◇小児がんフォローアップ研究助成発表シンポジウムのご報告◇

[定員100名] 参加者 98名

- ・医療関係者 26名
- ・患者本人 7名
- ・患者家族 15名
- ・一般 33名
- ・行政 3名
- ・支援団体 7名
- ・学生 2名
- ・教員 3名
- ・マスコミ 2名

( 県外 30名 新潟県内 68名 )

アンケート結果は当会ホームページをご覧ください。



発表



総合討論

#### 学会のご案内

##### 第51回 国際小児がん学会の開催

2019年10月23日～26日  
フランス リヨン

##### 第61回日本小児血液・がん学会の開催

2019年11月14日(木)～16日(土)  
広島コンベンションホール 広島市東区二葉の里3丁目5-4 広テレビル  
広島県医師会館 広島市東区二葉の里3丁目2-3

#### ◇2019年度 研究助成者

- ・坂本 謙一 先生 国立成育医療研究センター小児がんセンター  
「小児ランゲルハンス細胞組織球症における晩期合併症発生頻度と発症リスク因子の同定」
- ・早川 晶 先生 淀川キリスト教病院 緩和医療内科医長  
「乳児急性リンパ白血病臨床試験 (MLL-17) における乳児と家族の QOL 調査」
- ・佐藤 篤 先生 宮城県立こども病院 血液腫瘍科 科長  
「本邦小児における同種造血幹細胞移植後ワクチン接種の現状と  
ワクチン抗体陽性化に影響する指標の調査研究」
- ・末延 聡一 先生 大分大学 大分子ども急性救急疾患学部門医療・研究事業 教授  
「小児がん患者の Post Traumatic Growth の予見と支援  
—適切な認知機能評価に基づく就学アドバイスで PTG が改善するか—」

第5回小児がんフォローアップ研究助成発表シンポジウムは2020年5月新潟市で開催予定です。  
詳しくはホームページ等でお知らせいたします。

# 自動販売機設置のお願い

小児がん支援の自動販売機「あなたの笑顔がもう一度みたいから」が、全国に設置されています。この支援機の売上の一部が、認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトに寄付されています。晩期合併症がある小児がん経験者で、就労に苦しんでいる方々の就労支援や職業訓練に使われています。白とピンクのとても優しいデザインの支援機です。当会の活動趣旨にご賛同いただける方の設置をお願いしています。企業、病院、商店、公共施設などをお願いしています。

設置者の方にも利益が出るシステムになっております。

設置工事等は当方で負担させていただきます。お気軽にお電話ください。

《連絡先 025-282-7243》

現在、当会支援機は全国 200 台設置されています。

設置いただいた皆様には、社会貢献者賞の盾をプレゼントさせていただいております。

この支援機は環境に優しいLED使用ですので電気代の安いエコ機です。



2019年 ゴールドリボン小児がんチャリティー  
プレミアムコンサートご協賛各社

イワコンハウス新潟株式会社様、株式会社グラムスリー様  
コカ・コーラボトラーズジャパン株式会社様、  
株式会社第一印刷所様・JAバンク新潟県信連様  
第一建設工業株式会社様、東北電力株式会社新潟支店様、  
株式会社ケンユウ様・株式会社トップライズ・新津嵐の湯 秋  
葉店様、ALSOK 新潟総合警備保障株式会社様、  
新潟鉄道荷物株式会社様・株式会社新潟フジカラー様、  
ミサワホーム北越株式会社様

【協力】

新潟日報社様・(公財)新潟市芸術文化振興財団様

ハートリンクは応援しています!

- ・公益財団法人がんの子どもを守る会
- ・認定NPO法人ゴールドリボン・ネットワーク
- ・リレー・フォー・ライフ・ジャパン
- ・NPO 法人日本ホスピタル・クラウン協会
- ・認定NPO 法人 ラ・ファミリエ
- ・NPO 法人骨髄バンク命のアサガオにいがた
- ・バリアフリー・フィルム・パートナーズ

ハートリンク共済・認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクトへの

ご意見などございましたらご連絡ください。

認定NPO法人ハートリンクワーキングプロジェクト

事務所&ハートリンク喫茶

〒950-8535 新潟県新潟市中央区万代3丁目1-1 新潟日報社1階

Tel 事務所 025-282-7243

E-mail cchwp@plala.to URL <http://cchlwp.com>



就労でお困りの方は当会

または全国ハローワークでご相談下さい。