

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告

小児造血器腫瘍（リンパ系腫瘍）に対する標準治療確立のための研究  
QOL 評価等看護学的視点を含めた小児造血器腫瘍臨床試験組織構築のための研究

担当責任者 上別府圭子 東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

**目的：**本研究の目的は、1) 2012 年より実施されている B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（ALL-B12）、T 細胞性急性リンパ性白血病（ALL-T11）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（ALL-Ph13）の治療プロトコルにおける QOL 調査票の回収状況を検討すること、2) 今後の調査に対応できる QOL 研究センターの組織体制を構築することである。

**方法：**現在実施されている QOL 調査に関しては、各調査時点の回収率を算出した。また QOL 研究センターの構築に関しては、QOL 調査の経験を有する人員を確保することとした。結果：QOL 調査の回収率に関して、ALL-B12 は、寛解導入療法終了後（T1）が 65%、強化療法中（T2）が 52%、退院時（T3）が 39%である。ALL-T11 は、2015 年 2 月現在 22 名に質問紙を配布し、質問紙の回収率は 91%である。ALL-Ph13 は、寛解導入療法終了後（T1）が 61%、強化療法中（T2）が 25%である。また QOL 研究センターの整備・拡充のため、新たに 1 名の人員を加え、計 3 名となった。

**結論：**QOL 調査における更なる回収率の向上のため、患者・家族・医療機関へのアプローチを検討する必要がある。また QOL 研究センターでは、QOL 調査に関わる人員の確保を行ったが、今後は継続的な運営資金を得る方策が必要である。

研究協力者

佐藤伊織 東京大学大学院医学系研究科健康  
科学・看護学専攻家族看護学分野  
助教

られている。しかし、小児急性リンパ性白血病等の治療成績が良好な疾患においては、各治療プロトコルを評価・比較する上で、現状用いられているアウトカムでは不十分と考えられる [3-5]。

A. 研究目的

近年、診断技術・集学的治療・支持療法の進歩により、小児白血病の生存率は大幅に向上し、特に小児期の急性リンパ性白血病の 5 年無イベント生存割合は 80%に達する [1, 2]。これまで患者に提供された医療を評価する上で、完全寛解割合、全生存割合、無イベント生存割合といった再現性・信頼性が高いアウトカムが用い

臨床において、生存率等の客観的な臨床上のアウトカムだけでなく、患者立脚型のアウトカムを導入すべきことは、医療者・研究者において受け入れられている。このような患者立脚型のアウトカムとして、疾患やその治療によって影響される側面を評価する、健康関連 Quality of Life (QOL) が注目される [6-8]。しかし、小児がん領域では、患者が子どもであり自己評価

が困難であること、治療プロトコルが複雑で治療期間が長いこと、症例数が少ないこと等が、QOL 評価の導入を困難にしてきた。

また、患者の QOL 評価を診療従事者が行うことでバイアスが生じる可能性があるため、欧州がん研究治療機関や日本臨床腫瘍グループ等の国内外の成人がん治療研究グループでは、治療グループから独立した QOL 事務局が組織され、治療グループに対して研究デザインの助言、QOL 評価の実施・解析を行なっている。

担当責任者（上別府圭子）は、2012 年に小児がん領域において QOL 調査を独立して行う QOL 研究センターを東京大学内に設置している。QOL 研究センターでは、小児がん領域の QOL 評価における課題をクリアするため、子どもの QOL 尺度を開発してきた。また、日本小児白血病・リンパ腫研究グループにおいて、B 前駆細胞性急性リンパ性白血病、T 細胞性急性リンパ性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の臨床試験において、患児の QOL を縦断的に追跡する調査を実施している。今後、再発急性リンパ性白血病、小児成熟 B 細胞性腫瘍、小児リンパ芽球型リンパ腫、乳児白血病、小児慢性骨髄性白血病等の複数の臨床試験で、QOL 調査が導入されるため、QOL 研究センターの更なる拡充・整備が必要とされている。

このように小児がん領域において多くの臨床試験で QOL がアウトカムとして導入され、独立した組織である QOL 研究センターが主体となり QOL 調査を行うことが必要である。今後、様々な QOL 調査を受け入れる組織体制の確立が喫緊の課題である。そこで本研究では、以下の 2 点を目的とする。

1. 2012 年より実施されている B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (ALL-B12)、T 細胞性急性リンパ性白血病 (ALL-T11)、フィラデ

ルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (ALL-Ph13) の治療プロトコルにおける QOL 調査票の回収状況を検討する。

2. QOL 研究センターにおいて、今後実施される QOL 調査に対応可能な組織を構築する

## B. 研究方法

### 1. ALL-B12、T11、Ph13 の QOL 調査

ALL-B12 の QOL 調査は、ランダム化比較臨床試験における前向きコホート研究であり、寛解導入療法終了後（診断後 11 週前後, T1）、強化療法中（診断後 21 週前後, T2）、退院時（診断後 1 年前後, T3）、維持療法終了時（診断後 2 年前後, T4）、治療終了後 1 年（診断後 3 年前後, T5）の 5 時点で、患児の QOL 評価を行う。臨床試験登録後に QOL 研究センターより、T1-5 の質問紙を患者が入院している医療機関に送付し、担当医より質問紙を配布する。

ALL-T11 の QOL 調査は、横断的研究であり、寛解導入療法終了時（診断後 5 週前後）に患児の QOL を評価する。臨床試験登録後に QOL 研究センターより、T1-5 の質問紙を患者が入院している医療機関に送付し、担当医より質問紙を配布する。

ALL-Ph13 の QOL 調査は、ALL-B12 と同様にランダム化比較臨床試験における前向きコホート研究であり、寛解導入療法終了後（診断後 6 週前後, T1）、強化療法中（診断後 17 週前後, T2）、退院時（診断後 1 年前後, T3）、維持療法終了時（診断後 2 年前後, T4）、治療終了後 1 年（診断後 3 年前後, T5）の 5 時点で、患児の QOL 評価を行う。臨床試験登録後に QOL 研究センターより、T1-5 の質問紙を患者が入院している医療機関に送付し、担当医より質問紙を配布する。

2. QOL 研究センターの拡充・整備

2014年4月時点で、ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13のQOL調査に関する実務を2名の担当者が行っている。しかし、再発ALL、小児成熟B細胞性腫瘍、小児リンパ芽球型リンパ腫、乳児白血病の治療プロトコル、および小児慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害剤中止試験といった多くのQOL調査が今後実施される予定である。

このように多くの臨床試験でQOL調査が導入される予定であり、調査にかかるQOL研究センターの負担が増大することは明らかである。このため、現在の人員では新たなQOL調査を受け入れることが困難となっており、QOL研究センターで調査に関わる人員として1名を補充し、計3名がQOL調査の実務を担当できるようにする。

(倫理面への配慮)

#### 1. ALL-B12、T11、Ph13のQOL調査

文部科学省・厚生労働省告示第1号「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年8月16日全部改正)、厚生労働省告示第415号「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を遵守し、患者の人権保護を徹底し、十分な倫理的配慮を行う。

QOL調査への参加は自由意志であり、調査参加の有無により治療上の不利益を受けることがないことを保証する。患者は未成年であるため、研究説明は文書および口頭で患者・保護者に説明し、調査参加への同意を得た。また独立した組織であるQOL研究センターが調査を行うことにより、調査票の回収の有無および回答内容が診療従事者に知ることがないことを保証した。

### C. 研究結果

#### 1. ALL-B12、T11、Ph13のQOL調査

ALL-B12は、2015年2月現在766名に質問紙セットを配布している。質問紙の回収率は、寛解導入療法終了後(T1)が65%、強化療法中(T2)が52%、退院時(T3)が39%である(表1)。

ALL-T11は、2015年2月現在22名に質問紙を配布し、質問紙の回収率は91%である。

ALL-Ph13は、2015年2月現在26名に質問紙セットを配布している。質問紙の回収率は、寛解導入療法終了後(T1)が61%、強化療法中(T2)が25%である。

表1. 各臨床試験の回収率(2015/02/01現在)

	対象者	回収数	回収率(%)
ALL-B12			
T1	636	411	64.6
T2	545	285	52.3
T3	308	121	39.3
ALL-T11	22	20	90.9
ALL-Ph13			
T1	23	14	60.9
T2	20	5	25.0

#### 2. QOL研究センターの拡充・整備

今後の調査に伴うQOL研究センターにおける負担の増大に対応するため、小児臓器移植児のQOL調査の経験を有する者を新たに1名確保した。このため、2014年4月より、ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13のQOL調査の実務を計3名で担当している。

### D. 考察

#### 1. ALL-B12、T11、Ph13のQOL調査

ALL-T11のQOL調査における質問紙の回収率は91%と高い。しかし、ALL-B12、ALL-Ph13のQOL調査における質問紙の回収率は、T1で

60%台と最も高く、その後 T2、T3 にかけて回収率が低下している。Johnston et al. は、Children's Oncology Group のプロトコル AAML 1031 における QOL 調査の経験から、QOL 調査票が回収されない原因を報告している[9]。QOL 調査票が回収されない理由として、患者の重篤な状態、患者・家族の能動的・受動的な不同意、発達の遅滞（2 歳未満相当）、調査票の配布事情、施設・患者・家族における調査への知識欠如が挙げられている。調査参加への決定を患者・家族の自由意志としているため、患者の重篤な状態や患者・家族の能動的・受動的な不同意により、調査票がある程度返却されないことは許容される。しかし、調査票の配布事情や施設・患者・家族における調査への知識欠如により調査票が未回収となっている場合、調査票の回収率を向上する何らかの対策が必要となる。

調査票の配布事情に関しては、ウェブ上で QOL 調査票の配布の有無を各調査時期でチェックするシステムを考案し、適切な時期に調査票が患者・家族に配布されるように行っていく必要がある。また、調査票の配布時期を分かりやすく示した担当医向けへの説明文書を新たに作成している。今後実施する小児慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害剤中止試験では、各施設で特定の医師が QOL 調査を担当し、QOL 研究センターとタイムリーに連絡を取り合うことで、QOL 調査票の適切な配布を保証するシステムを構築する予定である。一方で、患者・家族に関しては、QOL 調査の必要性や重要性を啓発する目的で、患者・家族の知識に応じたリーフレットを作成し、質問紙と共に配布する予定である。

## 2. QOL 研究センターの拡充・整備

2014 年 4 月より、QOL 調査の経験を有する

1 名が新たに確保され、ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13 の QOL 調査の実務に関わる担当者は計 3 名となった。今年度は、QOL 研究センターにおいて、様々な臨床試験の調査を受け入れる人員の確保を行ったが、今後とも QOL 研究センターを安定的に運営するためには、運営資金の確保が必要である。

## E. 結論

2012 年より行われている ALL-B12、ALL-T11、ALL-Ph13 の QOL 調査を引き続き実施してきたが、回収率の向上が課題として残った。回収率の向上に関しては、先行研究や本研究の結果を基に対策を講じていく。

QOL 研究センターでは、QOL 調査の実務を担当する人員を新たに確保したが、QOL 研究センターを安定的に運営するためには、運営資金の確保が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kamibeppu K, Murayama S, Ozono S, Sakamoto N, Iwai T, Asami K, Maeda N, Inada H, Kakee N, Okamura J, Horibe K, Ishida Y. Predictors of posttraumatic stress symptoms among adolescent and young adult survivors of childhood cancer: importance of monitoring survivors' experiences of family functioning. *Journal of Family Nursing*. 2014; in press.

Kamibeppu K, Sato I, Hoshi Y. The experience of Japanese adolescents and young adults after losing siblings to childhood cancer; three types of narrative. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2014; Epub ahead of print.

Ozono S, Ishida Y, Honda M, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kamibeppu K, Kakee N, Horibe K. General health status and late effects among adolescent

- and young adult survivors of childhood cancer in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2014; 44(10): 932-40.
- Taguchi R, Sakamoto N, Sato I, Kamibeppu K. A study of posttraumatic stress symptoms among young adults in Japan: correlates and effects on mental health and quality of life. *Journal of Health and Human Ecology*. 2014; 80(6): 245-259.
- Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Quality of Life Research*. 2014; 23(4): 1059-68.
- Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Impact of late effects on health-related quality of life in survivors from pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nursing: An International Journal for Cancer Care*. 2014; 37(6): E1-E14.
- Kaneko M, Sato I, Soejima T, Kamibeppu K. Health-related quality of life in young adults in education, employment, or training: development of the Japanese version of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales Young Adult Version. *Quality of Life Research*. 2014; 23(7): 2121-31.
2. 学会発表
- 副島堯史, 佐藤伊織, 上別府圭子. QOL 研究センターからの報告. 平成 26 年度第 1 回 JPLSG 全体会議・合同班会議. 名古屋. 2014 年 6 月 20-22 日.
- 佐藤伊織, 副島堯史, 上別府圭子. QOL 研究ミニレクチャー. 平成 26 年度第 1 回 JPLSG 全体会議・合同班会議. 名古屋. 2014 年 6 月 20-22 日.
- 上別府圭子. 小児がん経験者の PTSS—心理的問題. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡. 2014 年 7 月 17-19 日.
- Kamibeppu K, Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Sibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y. Impact of posttraumatic growth on self-esteem among survivors of childhood brain tumors. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Toronto, Canada. October 22-25, 2014.
- Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Maeda M, Ida K, Kamibeppu K. The influences of school reentry support on relationships that adolescents with cancer share with peers and teachers. 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology. Toronto, Canada. October 22-25, 2014.
- 副島堯史, 佐藤伊織, 上別府圭子. QOL 研究センターからの報告. 平成 26 年度第 2 回 JPLSG 全体会議・合同班会議. 名古屋. 2014 年 11 月 7-9 日.
- 佐藤伊織, 樋口明子, 柳澤隆昭, 武笠晃丈, 井田孔明, 澤村豊, 杉山一彦, 齋藤延人, 隅部俊宏, 寺崎瑞彦, 西川亮, 石田也寸志, 上別府圭子. 脳腫瘍をも

つ子どもに対する病気についての説明の程度. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 千葉. 2014 年 11 月 30 日-12 月 2 日.

田中將太, 佐藤伊織, 武笠晃丈, 成田善孝, 上別府圭子, 齋藤延人. 脳腫瘍患者を対象とした MDASI-BT 日本語版の信頼性・妥当性の評価研究. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 千葉. 2014 年 11 月 30 日-12 月 2 日.

佐藤伊織, 上別府圭子. 複数の評価者(親子)・複数の尺度(年代毎)による QOL の評価と解析. 第 2 回 QOL/PRO 研究会学術集会. 東京. 2015 年 2 月 28 日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

#### 引用文献

- 1 Pui, C. H., Robison, L. L., & Look, A. T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 371(9617), 1030-1043.
- 2 Tsuchida, M., Ohara, A., Manabe, A., Kumagai, M., Shimada, H., Kikuchi, A., et al. (2010). Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*, 24(2), 383-396.
- 3 Eiser, C. (2004). Use of quality of life measures in clinical trials. *Ambulatory Pediatrics*, 4(4), 395-399.
- 4 Clarke, S. A., & Eiser, C. (2004). The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*, 2(1), 66.
- 5 McDougall, J., & Tsonis, M. (2009). Quality of life in survivors of childhood cancer: a systematic review of the literature (2001-2008). *Supportive Care in Cancer*, 17(10), 1231-1246.
- 6 Matza, L. S., Swensen, A. R., Flood, E. M., Secnik, K., & Leidy, N. K. (2004). Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value in health*, 7(1), 79-92.
- 7 Palermo, T. M., Long, A. C., Lewandowski, A. S., Drotar, D., Quittner, A. L., & Walker, L. S. (2008). Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(9), 983-996.
- 8 Varni, J. W., Burwinkle, T. M., & Lane, M. M. (2005). Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: an appraisal and precept for future research and application. *Health Qual life outcomes*, 3(1), 34.
- 9 Johnston DL, Nagarajan R, Caparas M, Schulte F, Cullen P, Aplenc R, Sung L. Reasons for non-completion of health-related quality of life evaluation in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *PLOS ONE*. 2013; 8(9): e74549

