

総説

小児がんの治ったその後に必要なこと

What we should do for Childhood Cancer Survivors

渡辺輝浩

Akihiro WATANABE

要旨

小児悪性腫瘍の多くは治癒を得られるようになったが、その後数年ないし十数年を経て、治療に伴う様々な合併症が報告されるようになった。成人と同様の循環器、呼吸器、腎・泌尿器の異常から、発達途上にある小児でなければ生じ得ない成長発達の異常、性腺・二次性徴の異常、神経系、精神心理面の問題、生命予後に直結する二次性悪性腫瘍まで多岐に亘り、社会性の獲得、学習・進学、更には就労、結婚、出産などにも大きな影響を与えている。今後の目標は、ただ単に「生き残ること」から「qualityの保たれた生存」へと変わりつつある。このため、小児悪性腫瘍患者に対しては、成人とは質的に異なる長期的で全人的、系統的な医療介入が必要と考えられ、また多くの診療科の医師の他、看護師・保健師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど多種の医療者が関わるべきと考えられる。これに対応すべく、長期フォローアップシステム体制の構築が進行中である。

はじめに

小児悪性腫瘍は、急性白血病や神経芽腫、横紋筋肉腫、腎芽腫及び脳腫瘍や頭頸部腫瘍、骨軟部腫瘍を含む固形腫瘍など種々のものがあるが、いずれもかつては不治の病であった。しかし近年、治療法の向上によりその多くが治癒を得られるようになってきている。一方で、「治った」という段階において、治療に伴う合併症が多岐に亘り報告されるようになった。この稿では、小児悪性腫瘍は、治療すれば終了、という訳ではないこと、治療に伴い種々の合併症が生じ得ること、そして、治った後にも長期に亘る医学的関与が必要であることを紹介する。

治療終了後に新たな問題が生ずる

1970年代までは、小児悪性腫瘍は不治の病であった。その後、化学療法をはじめとする集学的治療と各種支持療法の発達により、現在では5年生存率は約80%に達している。間もなく、450人に1人が小児悪性腫瘍の既往のある人、という時代が近づいている。一方で、悪性腫瘍の治癒が得られた後、数年ないし十数年を経て、化学療法や放射線療法、手術療法など一連の治療に伴う合併症が出現し、医学史上、「治る」ようになり初めて経験される病

態が多岐に亘り報告されるようになった。今後の目標はただ単に「生き残ること」から「qualityの保たれた生存」へと変わりつつある。体の出来上がった成人と異なり、小児は身体的・精神的に発達途上にあるため、様々な治療の影響を強く受けることが予想される。治療終了後に何十年もの人生が続く小児でなければ経験し得ない、成長発達、社会性の獲得、学習・進学、更には就労、結婚、出産などにおいて生じ得る様々な影響につき考慮し、それに対する対策を立てて行かねばならない。

これをふまえて北米では、National Cancer Institute (NCI) の支援のもとに1993年に小児がん生存者研究グループChildhood Cancer Survivor Study (CCSS) が開始された^{1), 2), 3), 4)}。これは、1970年から1986年までの間に治療を受けた小児悪性腫瘍治癒後の患者さん約14,000名のCohort研究である。診断・治療に関する基本情報を診療録より収集し、患者さんの兄弟約3,700人を対照群として、2年毎に健康状態を調査し、問題点を調べている。それによれば、治療後10年以上を経過し現在成人に達している元小児悪性腫瘍患者の実に62.3%に何らかの問題が生じていた。27.5%においては、鬱血性心不全、冠動脈疾患、脳血管障害、腎不全、重度の認知障害、視力聴力障害、二次性悪性腫瘍等生活の質に大き

な影響を与える重度の問題であった⁵⁾。また観察期間5年での死亡率は13.8%，対照群が30年後も生存している割合は95%以上であるのに対し，患者群では30年後の生存率は82%であった⁶⁾。主要臓器にお

ける晩期合併症の頻度と対照群に対する相対危険度を表1に，観察期間中の死亡原因を表2に示す^{7),8)}。欧州でも同様に小児悪性腫瘍治療後の問題点が認識されている⁹⁾。

表1 CCSSにおける小児悪性腫瘍患者の主要臓器における晩期合併症の頻度と兄弟を対照群とした相対危険度

	Grade 1 を含む全ての臓器合併症				相対危険度	Grade 3 以上の重篤な臓器合併症				
	患者群		対照群			患者群		対照群		相対危険度
	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)	(人)	(%)		
健康状態										
異常なし	4064	39.1	1950	63.3						
異常あり	6325	60.8	1133	36.7	3.1	2779	26.7	167	5.4	7.5
心	1336	12.8	284	9.2	1.9	406	3.9	22	0.7	7.5
内分泌	1886	18.1	137	4.4	5.9	788	7.6	56	1.8	6
神経	2837	27.3	371	12.0	3.3	314	3.0	13	0.4	9.5
感覚器	1252	12.0	193	6.3	2.5	317	3.0	21	0.7	5.8
肺	1227	11.8	177	5.7	2.8	303	2.9	37	1.2	3.1
腎	1045	10.1	263	8.5	1.5	88	0.8	5	0.2	8.1
消化管	410	3.9	43	1.4	3.7	241	2.3	14	0.5	5.7
筋骨格	772	7.4	11	0.4	35.2	725	7.0	3	0.1	77.1
	10398		3083							

左側：Grade 1 を含む全ての臓器合併症 右側：Grade 3 以上に相当する重篤な臓器合併症
 二次性悪性腫瘍は除いてある（文献 10 より引用、改変）

表2 CCSSにおける小児悪性腫瘍患者の観察期間中の死亡原因

	総死亡数	率	男性死亡数	率	女性死亡数	率
原疾患の再発・進行	1469	58.0	882	58.4	587	57.4
内科的原因	879	34.7	477	31.6	402	39.3
感染症	48	1.9	23	1.5	25	2.4
二次性悪性腫瘍	470	18.5	242	16.0	228	22.3
口唇，口腔，咽頭	7	0.3	4	0.3	3	0.3
消化管，腹腔	38	1.5	16	1.1	22	2.2
呼吸器，胸腔	23	0.9	10	0.7	13	1.3
骨，結合組織，皮膚	86	3.4	47	3.1	39	3.8
乳腺	38	1.5	0	0.0	38	3.7
泌尿生殖器	23	0.9	8	0.5	15	1.5
脳，神経系	73	2.9	52	3.4	21	2.1
リンパ血液	129	5.1	75	5.0	54	5.3
その他	53	2.1	30	2.0	23	2.2
内分泌，栄養，代謝性疾患	14	0.6	7	0.5	7	0.7
血液，造血器疾患	9	0.4	5	0.3	4	0.4
精神疾患	7	0.3	5	0.3	2	0.2
神経，感覚器疾患	21	0.8	9	0.6	12	1.2
循環器疾患	176	6.9	110	7.3	66	6.5
虚血性心疾患	44	1.7	32	2.1	12	1.2
心筋症	46	1.8	28	1.9	18	1.8
心不全	6	0.2	4	0.3	2	0.2
脳血管障害	19	0.7	11	0.7	8	0.8
その他心疾患	61	2.4	35	2.3	26	2.5
外傷・中毒	186	7.3	152	10.1	34	3.3
交通事故	80	3.2	67	4.4	13	1.3
他の事故	44	1.7	37	2.4	7	0.7
自殺	39	1.5	35	2.3	4	0.4
他殺	17	0.7	10	0.7	7	0.7
その他	6	0.2	3	0.2	3	0.2
不明	287		175		112	

（文献 7 より引用、改変）

以前より新潟県の悪性腫瘍治療の拠点として治療を行ってきた当院においても、同様の問題点を認めている。表3に示す如く、1975年以降に入院、加療を受け治癒の得られた393人の患者さんのうち、125名に何らかの治療に伴う合併症を認め、うち89名は何らかの治療を要する状態であった。125名のうち、骨髄移植などの同種造血細胞移植を受けた人は36.0%を占めていた。合併症の内容は表4のように、心筋症、肺疾患、慢性腎不全から成長障害、不妊に至るまで多岐に亘っており、二次性悪性腫瘍のように生命予後に影響する合併症も見られた。多くの患者さんは元気に治癒後の生活を送っているが、このような事実は、治った後にも医療上必要なことがあることを示している。

白質脳症
精神運動発達遅延
症候性癲癇
神経認知性障害

低身長
甲状腺機能低下症
卵巣機能不全・続発性無月経
思春期早発症
不妊
無精子症

視力障害
難聴

二次性悪性腫瘍
腎がん、舌がん、ユーイング肉腫、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群

表3 当院における小児悪性腫瘍患者の晩期合併症の頻度

併在疾患なし	268	68.2%
併在疾患あり	125	31.8%
治療を要さない併在疾患	36	9.2%
治療を要する併在疾患	89	22.6%
計	393	
併在疾患あり のうち		
化学療法既往	123	98.4%
手術療法既往	41	32.8%
放射線療法既往	81	64.8%
造血細胞移植既往	45	36.0%
	(重複あり)	

表4 当院における小児悪性腫瘍患者の晩期合併症の内容

癒着性腸閉塞 C型肝炎
拡張型心筋症
慢性肺疾患
慢性腎不全
不全対麻痺 末梢神経障害 下肢長差、下肢変形 皮膚障害 皮膚硬化 脱色素 永久脱毛
高脂血症 糖尿病

治療終了後に見られる晩期合併症について

CCSSによれば、長期生存者の晩期合併症は多臓器に亘り、重症度も多岐に亘る。NCIの共通有害事象用語規準 (CTCAE3.0) によるgrade 3以上に相当する問題を少なくとも1つ有するのは27.5%、また3つ以上の問題を有するのは23.8%と報告されており、対照群の5.2%、5.4%と比べ高頻度である⁸⁾。その中には、循環器や呼吸器など成人と共通の合併症も当然あるが、小児期に治療を受けたという特殊な状況に基づく、成長発達に関する合併症に特に注意する必要がある。主な点は以下の如くである。

甲状腺の異常

甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫瘍などが報告されているが、甲状腺機能低下症が最も多い。甲状腺ホルモンは小児の成長、活動、学習にとって不可欠である。放射線療法により容易に生ずるため、Hodgkinリンパ腫や脳腫瘍、横紋筋肉腫などの頭頸部照射や白血病の骨髄移植の際の全身放射線照射を受けた人は注意が必要である¹⁰⁾。

成長障害

低身長は成長ホルモン分泌不全により生ずる。成長ホルモンが十分出ていても低身長を来すことも多いが、これは放射線療法による骨の早期成長停止も一因と考えられている。脳腫瘍の治療や白血病の中枢神経浸潤予防のため頭蓋照射を受けた人は注意が必要である。成長ホルモン補充療法により最終身長を改善することが可能である。CCSSでは、成長ホルモン補充療法を受けた361名の身長の標準偏差が開始前 -2.03 ± 0.8 から開始後 -1.48 ± 0.10 へと改善し、父母の身長、成長ホルモンの治療量、悪性腫瘍罹患前のホルモン異常の有無、放射線治療量が身長に与える因子である、と報告された¹¹⁾。また成長ホルモン補充療法後に二次性悪性腫瘍を発症したのは

計20名、全例が骨腫瘍や髄膜腫などの固形腫瘍で、二次性白血病の出現はなく、成長ホルモンを使用しない群に対する相対危険度は2.15であった¹²⁾。後述のように化学療法そのものが二次性悪性腫瘍発症の危険因子であるから、この値自体より直ちに成長ホルモン補充療法を危険、と判断するのは適切ではないと考えられる。今後は生理的濃度の範囲内での補充療法は、適応が拡大していくと思われる。

肥満

肥満の他、insulin抵抗性、高血糖、高脂血症、高血圧を来すいわゆるメタボリック症候群を生ずることも多い。急性リンパ性白血病の治癒後、特に女性に多い^{13), 14)}。頭蓋照射やsteroidの使用、病気による活動の減少や食事量の増加等、多くの影響によると考えられる。長期的には循環器疾患等の増加を経て生命予後に影響する合併症であり、十分な対策が必要である。

性腺・二次性徴の異常

性腺機能不全は放射線照射やアルキル化剤により生ずる。視床下部・下垂体の異常に伴うLH, FSHの分泌不全による中枢性の性発育遅延も生じ得る。その他、治療終了後に思春期早発症を来すことがある¹⁵⁾。思春期発来時期は正常であってもその後の進行が急速である場合もある。思春期早発症は骨成熟が早まるため低身長の原因となる。性ホルモン分泌能が保たれていても、月経開始時期の異常を生じることがある¹⁶⁾。

卵巣機能不全は、治療が思春期前であれば思春期未発来、思春期が始まっていれば思春期の進行停止、月経周期が確立した以後であれば続発性無月経（早発閉経）となる。これらの合併症は、視床下部・下垂体に照射や手術を受けていず、卵巣切除を受けていない3390人中215人（6.3%）に生じたと報告されている¹⁷⁾。10Gy以上の卵巣を含む腹部照射を受けた人、アルキル化剤の投与を受けた人に多い。40歳前の早期閉経は8%に見られたが、骨粗鬆症や心血管障害死亡の増加につながるため注意が必要である。精巣機能も放射線照射やアルキル化剤により容易に障害される。造精機能そのものに比べLeydig細胞は影響をより受けにくい、機能が不十分となればtestosterone分泌不全となるため、補充療法の適応となる。

生殖能については、男性・女性とも無事出生に至る割合は対照群に比較し少、即ち不妊が増、であった。妊娠率の低下は放射線治療を受けたこと及び思春期後に診断されたことが危険因子であった。流産・死産の割合、出生児が早産児や低出生体重児である割合も高かった。また、出生児については、胚細胞の時期に親の体内で化学療法や放射線療法を受けたことに起因する遺伝病の頻度の増加が懸念され

る。しかしながら、CCSSでは小児悪性腫瘍経験者の子孫約6100人と対照者の子孫約3100人の調査を行い、奇形等の異常の頻度は差がなかったとしている¹⁷⁾。

筋骨格系の異常

steroidによる骨粗鬆症、放射線療法や手術療法に伴う変形、萎縮が生じ得る。発育途上の小児の場合、四肢長差や筋発育不全は外見的にも機能的にも重大な不利益となる。病的骨折にも注意が必要である。また、骨壊死の報告がある¹⁸⁾。股関節や肩関節、膝関節で多く、痛みや可動域制限のため大きな問題となる。

循環器の異常

anthracycline系薬剤による拡張型心筋症がよく知られている¹⁹⁾。心合併症による死亡は対照群の7倍である⁵⁾。胸部の放射線療法も心筋症の増悪因子とされる。弁膜疾患や不整脈、動脈の障害による脳血管障害や冠動脈疾患も知られている。白血病及び脳腫瘍後の患者さんに多い。

呼吸器の異常

肺繊維症、間質性肺炎、その他の酸素投与必要状態、肺気腫、反復性の肺炎等が生じている²⁰⁾。造血細胞移植後の閉塞性肺疾患もよく知られている。肺への放射線療法が増悪因子であるが、bleomycin, actinomycin D, cyclophosphamide等の使用はより悪い因子である。呼吸器合併症による死亡は対照群の8倍である⁵⁾。

消化器・肝の異常

腹部手術療法に伴い、腸管の癒着や狭窄、閉塞が生じ得る。放射線療法はその増悪因子である。急性の薬剤性肝障害はよく経験されるが、組織学的には肝繊維化を認めた例もある。また、かつては輸血によるウイルス性肝炎及び肝硬変が多く見られた²¹⁾。

腎・泌尿器の異常

methotrexateやcisplatin, ifosphamideによる薬剤性の腎障害が見られる。糸球体、尿細管とも障害され得る。また、出血性膀胱炎とその後の癒着による排尿異常が生ずる。cyclophosphamideやifosphamideなどの他、放射線療法も原因となる。長期的には、腎結石などが生じ得る²¹⁾。

神経系の異常

脳腫瘍や白血病の治療終了後に、認知、注意、記憶あるいは言語、学習等中枢神経機能の異常を来す例が報告されている^{23), 23), 24)}。脳腫瘍や白血病に対する治療としての手術療法や放射線療法、髄腔内薬剤投与により生ずる。程度が進行すれば白質脳症と診断される。が、それに至らない程度の、神経認知的・神経行動的問題を有する場合は実際には多く、診断法や対処法が工夫されつつある²⁵⁾。その他の神経症状としては末梢神経障害、頭痛、眩暈、などがあり、生活の質に影響を与えている。

精神心理社会面の問題

CCSSでは心理面、すなわち現在鬱状態でないか、心配でないか、困っていないか、生活は満足しているか、といった質問による調査も行っている。それによれば小児悪性腫瘍患者は概ね精神的に健康に過ごしているものの、苦難を抱えている人の割合はいずれも対照群に比べ高い²⁶⁾。強い治療を受けた人、認知や注意に障害のある人、治療中の身体合併症が多い人により多い。女性である、非就労である、低収入である、等も危険因子である²⁷⁾。

社会的予後としての報告もある²⁸⁾。教育、就労、結婚など人間関係形成等からなる社会面の発達は、感情の健康に大きく関与するが、小児悪性腫瘍の既往はこれを妨げる方向へ働く。教育については、小児悪性腫瘍経験者は23%が特殊な配慮が必要であった²⁹⁾。四肢の骨腫瘍、横紋筋肉腫、白血病など疾患ごとの検索でも、高校や大学への進学率は対照群とほぼ同等であるが、学習の困難さ、特殊教育の必要性、卒業する率の低下、などで差が認められている。就労については、18歳以上で5.6%が職に就いていない³⁰⁾。対照群が1.2%であり、その時代の経済動向による影響を考慮しても、約2から5倍の相対危険度は無視できない。結婚、その他人間関係の形成についても、差があると報告されている³¹⁾。特に脳腫瘍や白血病で認知能など中枢神経系機能に障害を有する人や聴力低下のある人でこれらの社会的予後は不良である。

二次性悪性腫瘍

生命予後に影響する重篤な合併症である。CCSSでは2006年1月までの経過観察中、802の二次性悪性腫瘍の発生が730人より確認された³²⁾。64人は2つの二次性悪性腫瘍、4人は3つの二次性悪性腫瘍を抱えた。内訳は、皮膚がん、乳がん、甲状腺がん、その他の癌腫に加え、白血病、骨肉腫等の軟部肉腫、及び脳腫瘍などである。発症率は増加傾向が続き、30年後で累積発症率は9.3%に達する。放射線照射の他、topoisomerase II阻害剤やアルキル化剤の使用が危険因子であることはよく知られている。基礎疾患としては、白血病や脳腫瘍の他、網膜芽細胞腫、Wilms腫瘍、Ewing肉腫、Hodgkinリンパ腫等に多いとされる。全体の5年間の死亡率のうち、18.6%が二次性悪性腫瘍による死亡である。

どう対応していくか

以上のように、小児の悪性腫瘍経験者は、治療後も様々な合併症を抱えている。成人においても治療後の医療介入は必要と思われるが、身体的にも精神的にも発達途上にあり治療後に社会復帰し本来の人生を築いていかなければならない小児においては、成人とは質的に異なる長期的で全人的な医療介入が

必要と考えられる³³⁾。しかも、小児悪性腫瘍は小児科・小児外科ばかりでなく、脳腫瘍は脳外科、網膜芽細胞腫は眼科、頭頸部腫瘍は耳鼻科、四肢の骨軟部腫瘍は整形外科、精巣原発腫瘍や膀胱原発腫瘍は泌尿器科、卵巣腫瘍は産婦人科、と様々な診療科で治療を受けることになるため、治療後も長期に医療介入が必要であることを、小児に携わる全ての科の医師に知っていただく必要がある。また、実際にその医療介入を行う場面でも、内科、外科、産婦人科、心療内科、更には眼科、耳鼻科、皮膚科、内分泌科、循環器科、呼吸器科、などほぼ全ての診療科の医師の協力が必要であると考えられる。更には看護師・保健師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど多種の医療者が関わるべきと考えられ、身体・精神的合併症のみならず、健康管理、生活習慣指導、悩みや心配事の相談、各種の情報提供等に対応可能な多くの専門分野からなる支援体制があれば理想的である。だが実際には、それらを備え得る医療機関は限られ、患者さん自身も遠くへ頻回に通うことは時間的にも経済的にも困難な場合が少なくなく、かといって、プライマリ医（即ち一般小児科、内科医）にこの必要性を十分に伝えられていない現状があり、実際には十分機能していないと思われる。また、多くの小児悪性腫瘍経験者やその家族は、以前はこのような晩期合併症が生じ得ることや自分がどのような病気であり、どのような治療を受けたのかを十分に知らされていなかった現実がある。このような中で、治療終了直後より始まる、系統だった十分な支援体制を築くことは、治るようになった時代の要請であり、不可欠のことである。

長期フォローアップシステム

具体的にどうすれば良いか。それに答える形で長期フォローアップシステムの必要性が叫ばれてきている。アメリカのChildren's Oncology Group (COG)では長期フォローアップのためのガイドラインを作成している^{34), 35)}。どのような異常を念頭に定期検査をするのが望ましいかを、行われた治療内容や個々の危険因子に応じて網羅的に提示している。治療内容により、全ての治療・化学療法・放射線療法・手術療法・造血細胞移植・その他の治療に分け、生じ得る晩期合併症を1つずつ区分けし、危険因子や周期的に行う評価項目、異常時の対応などを順に示し、各セクションごとに文献も提示している。小児悪性腫瘍の治療に携わっている者だけでなく、プライマリ医や他科の医師も比較的容易に運用できる内容となっている。参考までに合併症の項目を表5に示す。

日本においては長期フォローアップのシステムはまだ未完成ではあるが、日本の網羅的組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japan Pediatric

表5 CCSSにおける長期フォローアップ合併症の項目 (Long-Term Follow-Up Guidelines より引用)

セクション	治療内容		晩期合併症	セクション	治療内容		晩期合併症
1	全て		精神社会的障害	53		>40Gy	中枢性甲状腺機能低下症
2			医療, 保険の制限	54		>40Gy	中枢性思春期遅発症 (性腺刺激ホルモン欠損)
3	輸血, 血液製剤		B型肝炎	55		>40Gy	中枢性副腎不全 (副腎皮質刺激ホルモン欠損)
4			C型肝炎	56		顔面	白内障
5			HIV感染症	57		>30Gy	眼毒性 (眼窩低形成, 涙管萎縮, 乾燥性角結膜炎など)
6	化学療法	全て	菌の異常	58		>30Gy	耳毒性 (鼓膜硬化, 耳硬化など)
7		アルキル化剤など	性腺機能不全	59			唾液腺機能不全
8			急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群	60			菌の異常
9		BU,BCNU,CCNU	肺線維症	61			放射線骨壊死
10		BU	白内障	62		頸部	甲状腺結節
11		CPA,IFO	尿路毒性	63			甲状腺癌
12		CPA	膀胱悪性腫瘍	64			甲状腺機能低下症
13		IFO	腎毒性	65		>40Gy	甲状腺機能亢進症
14		重金属	聴力毒性	66		>40Gy	頸動脈病の異常
15			末梢感覚障害	67		>40Gy	鎖骨下動脈の異常
16			腎毒性	68		胸部	乳癌
17			異常脂質血症	69			乳腺組織形成不全
18		代謝拮抗剤	神経認知欠如	70			肺毒性 (肺線維症, 間質性肺炎など)
19			臨床的白質脳症	71			心毒性 (鬱血性心不全, 心筋症, 心膜炎など)
20				72		腹部, >40Gy	機能的無脾
21		6MP,6TG	肝機能障害, 肝静脈閉塞症	73		>30Gy	食道狭窄
22		MTX	骨塩量減少	74		>30Gy	肝線維症, 肝硬変
23			腎毒性	75		>30Gy	胆結石
24			肝機能障害	76		>30Gy	腸管閉塞
25			神経認知欠如	77		>30Gy	慢性の腸炎, 瘻孔, 狭窄
26			臨床的白質脳症	78		>30Gy	結腸直腸癌
27		抗生物質製剤	急性骨髄性白血病	79			腎毒性
28			心毒性	80		>30Gy	出血性膀胱炎
29		BLM	肺毒性	81			尿路毒性
30		ActD		82			膀胱悪性腫瘍
31		ステロイド	骨塩量減少	83			子宮血管障害
32			骨壊死	84			原発性卵巣機能不全
33			白内障	85			陰嚢嚢嚢化, 狭窄
34		酵素製剤		86			原発性精巣機能不全
35		植物アルカロイド	末梢神経障害	87		>20Gy	Leydig細胞機能不全
36			血管攣縮発作	88		脊柱, 四肢	筋骨格系の成長障害
37		VP16,VM26	急性骨髄性白血病	89			脊柱側弯
38	放射線	全て	二次性悪性腫瘍	90			脊柱後弯
39			皮膚癌	91			病的骨折
40			皮膚変化	92			急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群
41			骨悪性腫瘍	93			軟部組織腫瘍
42		頭頸部	脳腫瘍	94		造血細胞移植	リンパ腫
43			神経認知欠如	95			肝毒性
44			臨床的白質脳症	96			骨壊死
45		>18Gy	脳血管障害	97			骨塩量減少
46			頭蓋顔面異常	98		GVHDの既往	皮膚毒性 (脱毛, 爪変形など)
47			慢性副鼻腔炎	99			眼球乾燥症
48			体重増加, 肥満				
49			メタボリック症候群				
50			成長ホルモン欠損				
51			思春期早発症				
52			高プロラクチン血症				

セクション	治療内容	晩期合併症
100		口腔乾燥症, 唾液腺機能不全, 齲歯, 歯周病
101		肺毒性 (閉塞性細気管支炎, 慢性気管支炎, 気管支拡張症)
102		免疫異常
103		機能的無脾
104		食道狭窄
105		臆繊維化, 狭窄
106		関節拘縮
107	手術	四肢切断
108		CVC 挿入
109		膀胱全摘術
110		核出術
111		子宮摘出術
112		腹腔鏡
113		四肢温存手術
114		腎摘出術
115		脳手術
116		運動, 感覚欠如
117		癲癇発作
118		水頭症
119		脊髄手術
120		神経性腸炎
121		性機能不全
122		卵巣固定術

セクション	治療内容	晩期合併症
123		卵巣切除
124		早期閉経
125		性腺機能不全, 不妊
126		精巣切除
127		性腺機能不全, 不妊
128		尿管手術
129		尿失禁, 尿閉
130		便秘
131		性機能不全
132		陰嚢水腫
133		肺手術
134		呼吸機能低下
135		脾切除
136		無脾
137		甲状腺手術
138		甲状腺機能低下症
139	他の治療	I-131
140		涙管萎縮
141		甲状腺機能低下症
142		甲状腺機能低下症
143		生物学的免疫学的治療
144		(情報不足)
145		乳癌スクリーニング
146		子宮頸癌スクリーニング
147		大腸直腸癌スクリーニング
148		子宮内膜癌スクリーニング
149		肺癌スクリーニング
150		口腔癌スクリーニング
151		前立腺癌スクリーニング
152		皮膚癌スクリーニング
153		睾丸腫瘍スクリーニング
154		一般健診のスクリーニング

Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG)にて長期フォローアップ委員会が設立され、当院の浅見もこれに参加し、その必要性の啓蒙や体制の構築に向けて種々の活動を行っている³⁶⁾。図1は患者さんに渡している治療歴の記録である。また、患者さん及びその家族向けには、2006年に小児がん学会よりガイドラインが作成されている³⁷⁾。

尚、このような長期フォローアップ体制を提供する際の問題点として、患者自身が治療終了後も医療を受けるための社会福祉環境の貧弱さがある。小児慢性特定疾患医療費助成制度は、以前は20歳まで継続されていたが、数年前より合併症の有無や程度に関係なく治療終了後5年で一方的に打ち切りとなってしまった。医療費抑制政策の一端ではあるが、長期フォローアップ体制の主旨に正に反する「改悪」であった。また、一般の生命保険への加入は、発症後・治癒後は実際にはほぼ不可能である。これを補う目的でハートリンク共済が設立されている³⁸⁾。

最後に

生存する悪性腫瘍経験者が増えるにつれ、ただ単に「生き残ること」から「qualityの保たれた生存」へと治療の目的は進化しつつある。一方で、十分な治療を行わなければ、「治った」という状態へたどり着けない場合がこれからもあり得、単に治療強度を減弱するだけではこの問題は解決しない。児童虐待などが増え、家庭機能の低下が指摘されている現代においても、近年は様々な障害=ハンディキャップを抱えた人々が社会で活躍する場面が少しずつ増えている。悪性腫瘍経験者の人々も種々の合併症を持ちながらも、社会の一員として活躍していけるような社会の受容性の高さが求められている。ある疾患を理由に高校受験の機会が得られなかったニュースは記憶に新しいが、小児悪性腫瘍に対する社会の認識は未だ断片的で不十分である。医療に限らず、福祉、経済、教育、行政など多岐に亘る社会からの直接的・間接的サポートが不可欠であり、我々医療者・医療機関はそのfront lineの立場として、小児悪性腫瘍経験者を理解し支えていく必要がある。

治療のまとめ

～長期フォローアップのために～

JPLSG(長期フォローアップ委員会) Ver. 2.4-F (08/2/1)

カナ氏名 カナ氏名..... 性別 性..... カルテ番号 カルテ番号..... 生年月日 生年月日.....
 氏名 氏名.....
 治療病院 治療をした病院..... 病院の電話番号 病院の電話番号..... 担当医 主治医.....
 診断名 診断名..... 原発部位 原発部位..... 病期・リスク分類 病期・リスク.....
 診断日 診断日..... 治療開始日 治療開始日..... 治療終了日 治療終了日.....
 診断時年齢 診断..... 才 治療終了時年齢 治療..... 才 終了時の本人への病名開示状況 終了時の本人への.....
 発病前の基礎疾患 発病前の基礎疾患..... 再発 あり なし → ありなら 再発回 再発部位 再発部位.....

プロトコール名 プロトコール名..... 治療期間 化学療法期..... ~ 化学.....
 治療内容 化学療法 手術 免疫療法 放射線療法 造血細胞移植 その他... 化学療法投与状況 予定通り 変更あり

投与薬剤名	薬剤の総量	投与薬剤名	薬剤の総量	治療中非血液学的合併症 (原則JCOG/JSCO Grade3以上)	Grade	合併症内容
<input type="checkbox"/> DNR	DNR総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> VCR	VCR総量 mg/m ²	循環器系	<input type="checkbox"/> あり	循環... 循環器系内容.....
<input type="checkbox"/> ADR	ADR総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> VDS	VDS総量 mg/m ²	呼吸器系	<input type="checkbox"/> あり	呼吸... 呼吸器系内容.....
<input type="checkbox"/> THP	THP総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> VLB	VLB総量 mg/m ²	内分泌系	<input type="checkbox"/> あり	内分... 内分泌系内容.....
<input type="checkbox"/> Mit	Mit総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> Ara-C	AraC総量 mg/m ²	免疫	<input type="checkbox"/> あり	アレル... アレルギー・免疫内.....
<input type="checkbox"/> IDA	IDA総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> 6MP	6MP総量 mg/m ²	消化管	<input type="checkbox"/> あり	消化... 消化管内容.....
<input type="checkbox"/> CPM	CPM総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> MTX po	MTXpo総量 mg/m ²	肝胆臓	<input type="checkbox"/> あり	肝胆... 肝胆臓内容.....
<input type="checkbox"/> MTX iv(d)	MTX総量 g/m ²	<input type="checkbox"/> VP po	VPpo総量 mg/m ²	感染症	<input type="checkbox"/> あり	感染... 感染症内容.....
<input type="checkbox"/> VP iv(d)	VP16総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> DTIC	DTIC総量 mg/m ²	骨軟部組織	<input type="checkbox"/> あり	筋骨... 筋骨格・軟部組織.....
<input type="checkbox"/> CDDP	CDDP総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> PCZ	PCZ総量 mg/m ²	神経	<input type="checkbox"/> あり	神経... 神経内容.....
<input type="checkbox"/> CBDCA	CBDCA総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> HU	HU総量 mg/m ²	眼球・視覚	<input type="checkbox"/> あり	眼球... 眼球・視覚内容.....
<input type="checkbox"/> IFO	IFO総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> 5FU	5FU総量 mg/m ²	耳・聴覚	<input type="checkbox"/> あり	聴覚... 聴覚・耳内容.....
<input type="checkbox"/> PSL	PSL総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> Act-D	ActD総量 mg/m ²	腎泌尿器	<input type="checkbox"/> あり	腎泌... 腎泌尿器内容.....
<input type="checkbox"/> DEX	DEX総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> BHAC	BHAC総量 mg/m ²	術中損傷	<input type="checkbox"/> あり	手術... 手術・術中損傷内.....
<input type="checkbox"/> L-aspl	L-aspl総量 万IU/m ²	<input type="checkbox"/> IFN	IFN総量 万IU/m ²	その他問題点	<input type="checkbox"/> 化学療法の問題点.....	
<input type="checkbox"/> BLM	BLM総量 mg/m ²	<input type="checkbox"/> その他...	その他記入.....			
<input type="checkbox"/> BU	BU総量 g/m ²					
<input type="checkbox"/> ACNU	ACNU総量 mg/m ²					
<input type="checkbox"/> 髄注	髄注回数 回					
<input type="checkbox"/> L-PAM	L-PAM総量 mg/m ²					

手術療法 施行 なし 手術を行った病院 手術を行った病院.....
 手術日 手術日..... 連絡先 術者連絡先..... 術者名 術者名.....
 手術術式 手術療法の内容.....
 手術上の問題点 手術上の問題点.....

その他治療 施行 なし 治療内容 免疫療法の内容.....

図1 患者さん用の「治療のまとめ」(JPLSG 長期フォローアップ委員会作成)

放射線療法 (移植前の全身照射も含む) 施行 なし 期間 放射線開始日..... ~ 放射線終了.....

放射線部位1 放射線部位1..... 線量1 線量 Gy 分割1 分割 方法1 放射線-方法1.....

放射線部位2 放射線部位2..... 線量2 線量 Gy 分割2 分割 方法2 放射線-方法2.....

治療上の問題点 治療担当医 放射線治療医.....

放射線上の問題点.....

造血幹細胞移植 施行 なし 移植病院 移植病院.....

移植ドナー 同種血縁 同種非血縁 自家 移植ソース 骨髓 末梢血 臍帯血 その他..

移植日 移植日..... 急性GVHD なし Grade II 以下 Grade III 以上

タンデム あり なし 慢性GVHD なし 限局型 全身型 その他..

前処置 CY LPAM ATG TBI BU その他.. VP16 FLU Ara-C TEPA

GVHD内容 GVHD内容.....

投与継続中免疫抑制剤 投与継続中免疫抑制剤.....

その他(タンデム移植の場合はその内容) 造血幹細胞移植の問題.....

輸血 施行 なし 最終輸血日 最終輸血日..... G-CSF使用 あり なし

HB抗原 あり なし 一ありなら判明日 一ありなら判明日..... HCV抗体 あり なし 一ありなら判明日 一ありなら判明日.....

輸血後感染への治療 あり なし 内容と時期 内容と時期..... その他の問題点 輸血問題.....

最近測定した身長 身長 cm 体重 体 kg BMI BMI 日付 最新身長体重測

記載時点で服用中の薬剤(除免疫抑制剤) 使用中の薬剤.....

記載時点で認められる合併症 特に認めず 内分泌 免疫不全 腎泌尿器 神経 聴覚 循環器 低身長 消化管 骨軟部 心理 術中損傷 呼吸器 代謝系 肝胆臓 皮膚 視覚 その他..

合併症の詳細 障害の詳細.....

通院基本 採血項目 採血項目間隔 画像項目 画像検査時期 BM/その他項目

フォロー項目 特殊項目内容..... 採血特殊項目間隔..... 画像項目..... 画像時期..... その他検査の内容.....

長期FU計画		検査項目	追跡期間・間隔	検査項目	追跡期間・間隔
循環器	循環器FU コピー	循環器期間	腎・泌尿器	腎・泌尿器FU コピー	腎・泌尿器期間
呼吸器	呼吸器FU コピー	呼吸器期間	骨・軟部	骨・軟部FU	骨・軟部期間
内分泌	内分泌FU コピー	内分泌期間	皮膚	皮膚FU コピー	皮膚期間
低身長	低身長FU	低身長期間	神経	神経FU	神経期間
代謝系	代謝系FU	代謝系期間	心理	心理FU	心理期間
免疫	免疫FU コピー	免疫期間	視覚	視覚FU コピー	視覚期間
消化管	消化管FU	消化管期間	聴覚	聴覚FU	聴覚期間
肝胆臓	肝胆臓FU	肝胆臓期間	その他	その他FU コピー	その他期間

まとめ作成時備考 まとめ作成時備考.....

記載医師名 記載者医師名..... 電話番号 記載者医師連絡先..... 記載日 記載日.....

文 献

- 1) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19: 3163-6172, 2001
- 2) Robinson LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multiinstitutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 38: 229-239, 2002
- 3) Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 290: 1583-1592, 2003
- 4) Robinson LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 27: 2308-2318, 2009
- 5) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New Engl J Med* 355: 1572-1582, 2006
- 6) Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 100: 1368-1379, 2008
- 7) Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 27: 2339-2355, 2009
- 8) Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 2328-2338, 2009
- 9) Gatta G, Corazzaiari I, Magnani C, et al. Childhood cancer survival in Europe. *Annals of Oncol* 14: v119-v127, 2003
- 10) Karachaliou F, Simatos G, Batika P, et al. Endocrine consequences of childhood malignancies. *J BUON* 14 :27-32, 2009
- 11) Brownstein CM, Mertens AC, Mitby P, et al. Factors that affect final height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4422-4427, 2004
- 12) Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3494-3498, 2006
- 13) Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 103: 1730-1739, 2005
- 14) Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 26: 4639-4645, 2008.
- 15) Armstrong GT, Chow EJ, Sklar CA. Alterations in pubertal timing following therapy for childhood malignancies. *Endocr Dev* 15:25-39, 2009
- 16) Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 50: 854-858, 2008
- 17) Green DM, Sklar CA, Boice JD, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 2374-2381, 2009
- 18) Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 26: 3038-3045, 2008
- 19) Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the cardiovascular disease task force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 121; e387-e396, 2008
- 20) Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 95: 2431-2441, 2008
- 21) Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 119: 554-568, 2007
- 22) Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 49: 65-73, 2007
- 23) Mahone EM, Prahme MC, Ruble K, et al. Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Psychol* 32: 918-925, 2007
- 24) Buizer AI, de Sonnevile LM, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer* 45: 281-290, 2005
- 25) Askins MA, Moore BD. Preventing Neurocognitive Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Child Neurol* 23: 1160-1171, 2008
- 26) Zelter LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychological outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 435-446, 2008
- 27) Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 2396-2404, 2009
- 28) Gurney JG, Krull KR, Kadan-Lottick N, et al. Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27: 2390-2395, 2009
- 29) Barreara M, Shaw AK, Speechley KN, et al. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics. *Cancer* 104: 1751-1760, 2005
- 30) Pang JW, Friedman DL, Whitton JA, et al. Employment status among adult survivors in the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 50: 104-110, 2008
- 31) Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL, et al. Long-term population-based marriage rates among adult survivors of childhood cancer in Britain. *Int J Cancer* 121: 846-855, 2007
- 32) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: finding from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27: 2356-2362, 2009
- 33) Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol* 27: 2405-2414, 2009
- 34) Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the children's oncology group long-term follow-up guidelines from the children's oncology group late effects committee and nursing discipline. *J Clin Oncol* 22: 4979-4990, 2004
- 35) Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. [引用2009-6-1] <http://www.survivorshipguidelines.org/>
- 36) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 長期フォローアップ委員会. 小児がん経験者の長期フォローアップ集学的アプローチ. *Survivors of childhood and adolescent cancer a multidisciplinary approach*. 日本医学館. 2008
- 37) 小児がん学会. 小児がん経験者のためのガイドライン - より良い生活を目指して -. 2006
- 38) ハートリンク共済. [引用2009-6-1] <http://hartlink.net/>