

小児がん患者の QOL について

麦 島 秀 雄 (日本大学総合科学研究所)

小児がんの治療成績の向上はここ30年間で目をみはるものがある。この背景には化学療法, 外科療法, 放射線療法などの集学的治療の普及や造血幹細胞移植の導入, さらに感染症予防や輸血や栄養管理, 嘔吐や発熱などの副作用対策など「支持療法」の進歩がある。

現在では小児がんの5年生存率は約80%を上回り, 標準危険群の急性リンパ性白血病, ホジキンリンパ腫, ウイルス腫瘍などはほとんどの患児が治癒を期待できるようになっている。しかしより良好な治療効果を得るためには, より強度の治療が必要で, 中でも難治性の場合はその代償として治療に伴う合併症が増加するのは当然のことである。

特に現在, 問題になっているのが「Late complication (晩期合併症)」と言われるがんの治療から10年単位で経過中に発生してくる可能性のあるさまざまな症状である。

本邦でも小児がん長期生存者 (小児がん経験者: Childhood Cancer Survivors CCS) は年々増加しているが, 一方で後遺症である晩期合併症も増加してきている。

晩期合併症としては, 内分泌系, 脳・神経系, 筋肉・骨格系, 循環器系, 呼吸器系, 消化器系, 腎・泌尿器系, 妊孕性, 二次がんに加えて, 精神心理面, 社会生活への影響など多方面にわたり, その実態も徐々に明らかにされている¹⁻⁵⁾。

米国ではCCSは30万人いると言われているが, わが国には約70%の患者が治癒すると仮定すると20歳以上の成人の500~1,000人に1人がCCSとなり, 全国には5万人以上が生活していることになる。がん助

成金研究班 (主任研究者: 石田也寸志) が青年期から成人期を迎えたCCSの晩期合併症とQOLの実態をCCSの視点から横断的に把握することを目的にアンケート調査を実施した結果, 晩期合併症が女性50%, 男性64%で認められ, 内分泌障害21%, 低身長14%, 筋肉・骨格系10%, 肝機能障害9%, 皮膚・脱毛7%などが多く認められた^{6,7)}。また, 晩期合併症のリスク因子としては, 原疾患分類 (固形腫瘍対造血器腫瘍), 放射線治療, 治療終了から調査までの年数, 造血幹細胞移植, 再発の5項目であることが判明した。晩期合併症を有することが明らかになるにつれ, 長期間フォローアップの重要性が認識されてきている³⁾。しかし, わが国ではCCSに対するフォローアップに関する確立された方法がない。そこで日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の長期フォローアップ委員会 (委員長: 前田美穂) で長期フォローアップのためのガイドラインを策定した⁸⁾。このガイドラインはこれまでの主に症状や治療法別に編成されている海外のものとは異なり, 受けた治療や疾患によってその強度が異なるという概念から, フォローアップのレベルを5段階に分けて作成されている特徴がある。今回の教育講演ではこれまで述べた内容を解説し晩期合併症の頻度が特に高い造血幹細胞移植によるQOLの影響についても述べてみたい。

I. 小児がんの特徴

発生頻度は15歳未満の小児人口1万~1.3万人に1人で死亡順位は不慮の事故に次いで2番目に多い。腫瘍によって発症年齢に特徴があり, 乳幼児では網膜芽

腫・神経芽腫・腎芽腫が、乳幼児以降は横紋筋肉腫、胚細胞性腫瘍が、青年期には骨肉腫・ユーイング肉腫が多くみられる。血液腫瘍性疾患は約40%（白血病と悪性リンパ腫）、固形腫瘍が約60%を占める。

II. 晩期合併症の種類

合併症には生活に影響するものから生命にかかわる重篤なものまでそのスペクトラムは広い⁵⁾。内分泌系、脳・神経系、筋・骨格系、循環器系、呼吸器系、消化器系、腎・泌尿器系、妊孕性、二次がん、精神心理面、社会生活（学校生活、就職・職業生活、結婚など）への影響など多方面にわたり、これらは終生のフォローアップが必要である。また CCS では、脳腫瘍治療後と造血幹細胞移植後は晩期合併症の頻度が特に高く大きな問題になることが知られている。

1. 内分泌系合併症

内分泌疾患は最も頻度が高い合併症の一つである（20～50%）。放射線照射に関連したものが多く主に頭蓋放射線照射、頸部・性腺への照射、造血幹細胞移植の前処置としての全身放射線照射（TBI）である。治療可能な機能障害のことが多く、時期を得た治療を行うために定期的な観察が必要で小児内分泌学会の GH 治療ガイドラインが参考になる⁹⁾。脊髄照射による骨成長障害では年少時期の照射による影響が大きく、1歳時の照射では平均9 cm、5歳時では7 cm、10歳時では5.5cm 低くなるとの報告がみられる。成長ホルモン分泌不全は18Gy 以上の全脳照射で起こることが多

く、24Gy 以上では50～84%に発生する。また思春期早発が増悪因子になることがある。参考までに CCSS の調査報告の主な障害を表1にまとめた。晩期内分泌合併症を適切に対応することは CCS の QOL を考えるうえでも極めて重要である。長期フォローアップは主に小児血液腫瘍科医が担当しているが、晩期合併症は多臓器にわたり、また成人期以降は成人診療科との連携が必要であり、多領域との密接な関係が不可欠である。このため、内分泌系合併症にスムーズに対応できるように日本小児内分泌学会 CCS 委員会では「小児がん経験者（CCS）のための内分泌フォローアップガイド」を作成した¹⁰⁾。これにより CCS を日頃からフォローしている医師が晩期内分泌合併症に関する十分な知識を共有でき、適切な時期に小児科あるいは内科内分泌専門医に紹介できるよう作成されているので非常に有益である。

長期フォローアップは症状が出現する前から検査が必要であるが、小児慢性特定疾患治療研究事業終了後は通常の保険診療で検査しなければならず、医療費の問題などからフォローアップが中断される場合もあり問題となっている。

2. 脳・神経系合併症

神経毒性の強い治療として放射線療法と化学療法が知られている。

放射線療法としては頭蓋照射、頭頸部や脊髄照射などがある。化学療法としては MTX（methotrexate）、AraC の大量療法、VCR や VBL などが代表的な薬剤

表1 内分泌学的後遺症（CCSS）

障害部位	症例数	頻度	Rate	RR	95%CI	p	
甲状腺機能	治療中	57	16%	19.6	34.4	23.9-49.5	<0.001
	5年以内	92		14.1	22.7	16.4-31.5	<0.001
	5年以上	106		7.8	14.3	9.7-21.0	<0.001
成長ホルモン	治療中	76	21%	26.3	316.5	127.5-785.5	<0.001
	5年以内	140		21.8	264.0	107.5-648.5	<0.001
	5年以上	126		9.6	277.8	111.1-694.9	<0.001
HGH 治療中	治療中	28	16%	9.2	183.2	55.3-607.0	<0.001
	5年以内	120		17.9	334.9	105.8-1,060.3	<0.001
	5年以上	111		8.2	359.7	112.1-1,153.9	<0.001
骨粗鬆症	治療中	18	4%	6.0	82.2	33.0-204.5	<0.001
	5年以内	14		2.0	26.1	9.7-69.9	<0.001
	5年以上	29		1.8	24.7	9.9-61.4	<0.001
思春期遅発	治療中	12	6%	4.0	83.9	26.8-263.0	<0.001
	5年以内	19		2.7	43.1	14.3-130.0	<0.001
	5年以上	72		5.1	86.1	31.1-238.2	<0.001

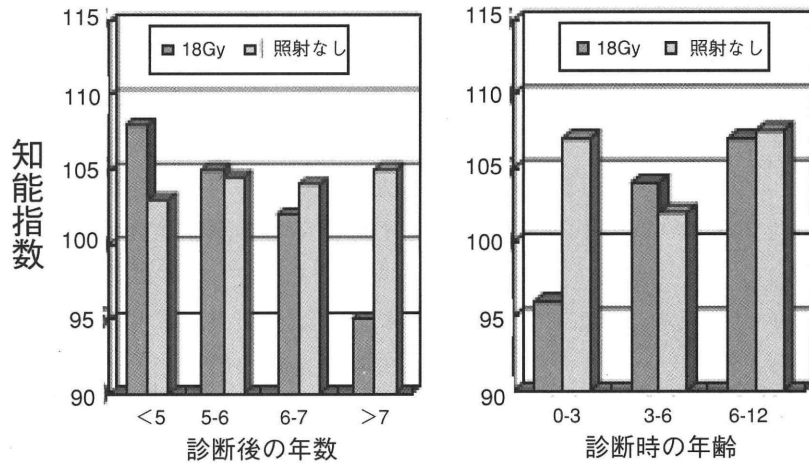


図1 18Gy 頭蓋照射の知能指数への影響

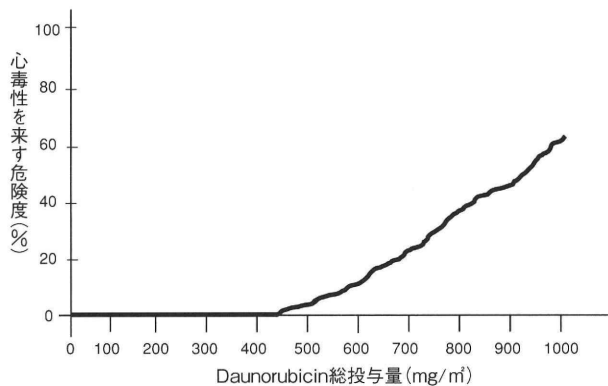


図2 総投与量と心毒性発現頻度

表2 肺毒性のリスクを増加させる要因

Risk factor	薬剤
総投与量	Bleomycin/Carmustine
年齢	Bleomycin/Carmustine
酸素療法	Bleomycin/Cyclophosphamide/Mitomycin
胸部放射線療法の併用	Bleomycin/Busulfan/Mitomycin
他の薬剤との併用	Carmustine/Mitomycin/Cyclophosphamide/Bleomycin/Methotrexate/Etoposide
肺疾患の既往	Carmustine

照射, 脊椎照射 (> 30Gy) 全身照射などが要因となることが知られている。

4. 呼吸器系合併症

抗がん剤との関連で肺毒性のリスクを増加させる要因をまとめたものが表2である。

5. 消化器系合併症

抗がん剤の代謝・排泄のほとんどが肝と腎で行われるために代謝・排泄過程において抗がん剤もしくはその代謝産物の作用によって肝毒性を来すことがある。

肝毒性の種類としては以下の病態が考えられている。

- (1) 幹細胞障害・壊死では抗がん剤またはその代謝産物に肝細胞が暴露されることによる直接作用によって生じる。
- (2) 肝中心静脈閉塞症 (VOD: veno-occlusive disease) では肝小葉中心および小葉下の静脈血流出障害によって生じる肝障害である。抗がん剤 (BU, CY) の肝静脈内皮細胞障害によって肝静脈閉塞を来し, 虚血, 小葉中心性出血, 幹細胞壊死へと進展する。

である。障害の種類としては視力障害, 聴力障害などの神経感覚障害, 学習障害, 白質脳症などの認知力障害, 脳神経障害, 血栓・塞栓, もやもや病などの脳血管障害, さらには末梢神経, 自律神経などのニューロパチーやてんかんなどがあげられる。年少時に照射した子どもほど知能指数への影響があり診断から年が経つほど影響が強くなる。図1は18Gy 頭蓋照射の知能指数への影響を示したものである。

3. 循環器系合併症

主な合併症は心筋障害でその要因として, 放射線療法と化学療法があげられる。

化学療法剤としてよく知られているのがアンスラサイクリン系抗がん剤である。代表的な Daunorubicin の総投与量と心毒性発現頻度との関連性を示したものが図2である。

その他の抗がん剤としてはサイクロフォスファミド, イフォマイドがある。

放射線療法としては胸郭照射, 縦隔照射, マントル

(3) 慢性(蔓延性)線維化ではMTXなどの薬剤長期投与と線維化の関連性が示唆されているが発生機序に関しては不明である。

6. 腎・泌尿器系合併症

腎毒性の原因としては下記の抗がん剤が代表的なものである。

- (1) CDDP (シスプラチン) では尿細管障害 (特に近位尿細管)。
- (2) MTX では大量投与时尿 pH が5.0付近の場合に尿中MTXが飽和状態となり薬剤結晶が尿細管/集合管に沈着する。
- (3) (IFO) イフォマイド, (Cy) シクロフォスファミドでは近位尿細管障害はIFOが, 出血性膀胱炎は, 代謝物であるアクロレインが関与している。
- (4) 腫瘍崩壊症候群は化学療法によって腫瘍細胞の大量崩壊の結果, 細胞内の尿酸, カリウム, リン酸が放出され, 高尿酸血症, 高カリウム血症, 高リン血症といった代謝・電解質異常を来す。重篤なものは急性腎不全に陥る。

7. 性腺機能合併症 (妊孕)

一般に, 性腺機能障害はアルキル化剤や放射線照射による性腺への直接的な障害と, 頭蓋照射による視床下部-下垂体系への障害を介した二次的な性腺への影

響とに分けられる¹¹⁾。移植前処置にも使用するアルキル化剤による性腺機能障害は用量依存性で, 総投与量が多いほど, 投与持続期間が長期に及ぶほど高度となる。男性では比較的総投与量が少なくても不妊を来すが, 女性ではより抵抗性があり, 1回大量投与には耐性である。しかし, 初潮が無事に発来し, 性月経周期を維持できても早期に閉経する傾向がある。放射線照射による性腺機能障害には, 男女ともに治療を受けた年齢, 治療の用量とスケジュールに依存する。現在の小児白血病に対する頭蓋照射の線量では, 二次的な性腺機能障害を来すことは稀である。しかし, 性腺への放射線照射がなされた場合は性腺の受ける影響は大きい。白血病の精巣浸潤への放射線照射では, 通常両側に照射されるため不妊は避けられない。腹部への放射線照射は卵巣へも重大な影響を与えるが, 卵巣は精巣より放射線抵抗性が高いとされている。

欧米における小児がん長期生存者での妊娠, 出産に関しては, 腹部に放射線照射を受けたウイルス腫瘍の女性で自然流産率や早産率が高く, 化学療法と放射線照射を受けたホジキン病でも自然流産率が高かったと報告している¹²⁾。出生児の先天奇形や小児がんの発生率は, 一般の頻度より高いとは証明されていない。

8. 二次がん

近年, 小児悪性腫瘍に対する化学療法が改善され

表3 当院における二次性白血病の4症例

	症例1/5歳・女児	症例2/13歳・女児	症例3/10歳・女児	症例4/11歳・男児
原疾患	Wilms 腫瘍	PNET	骨肉腫	髄芽腫
使用薬剤	VCR 28.5mg/m ² ActD 450μg/kg ADR 30mg/m ²	VCR 26mg/m ² CPM 12.2g/m ² THP-ADR 400mg/m ² VP-16 3g/m ² IFM 70g/m ² ActD 1.2mg/m ²	IFM 45g/m ² ADR 450mg/m ² MTX 144g/m ² CDDP 480mg/m ²	VCR 9mg/m ² CPM 16g/m ² VP-16 1.7g/m ² CDDP 450mg/m ²
放射線療法	腹部 20Gy	腹部 30Gy 頸部 40Gy	なし	全脊髄 18Gy 後頭蓋窩 32Gy
治療終了から発病までの期間	1年9か月	8か月	2年11か月	11か月
原疾患診断から白血病発症までの期間	3年	1年10か月	4年0か月	1年7か月
病型	AML (M2)	AML (M4)	AML (M5)	ALL
染色体	t(11;19)(q23;q11)	53,XX,del(4)(q23),+6,-11,-17,add(17)(q25),+22,+7 mar など	46,XX	46,XY
キメラ遺伝子	N.D.	N.D.	MLL-AF9	MLL-ENL
転帰	死亡	死亡	無病生存 (移植後4年0か月)	無病生存 (移植後3年3か月)

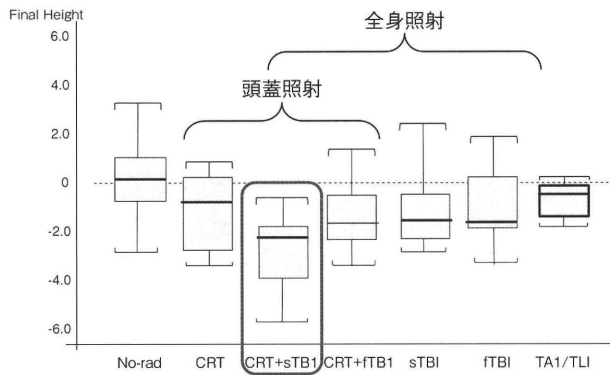


図3 骨髄移植後の成長障害 (EBMT)

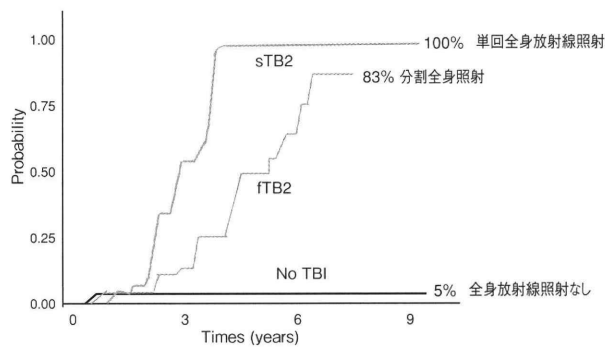


図4 造血幹細胞移植後の白内障

III. 造血幹細胞移植後の晩期合併症

造血幹細胞移植に伴う晩期合併症の主な原因としては、移植前処置に使用する大量化学療法や TBI の影響、さらには移植後の GvHD 予防のために使用する免疫抑制剤などの影響がある。

① 移植後の成長障害 (図3) は、全身照射を受けた患者では頭蓋照射と単回 TBI を受けた患者が最も成長障害を受けている。

② 白内障の発生頻度 (図4) は、全身照射では単回照射が最も早期から、また分割照射でも年が経つにしたがって発生頻度が高くなる。

③ 骨壊死は移植後4~10%の頻度で発生し、移植後1年半ごろから10年以上の間でみられる。ステロイドの長期投与と TBI が危険因子と考えられている。

④ 妊娠可能性 (表4) は造血幹細胞移植後の妊娠、出産に関しては、移植前処置による性腺機能障害は深刻であるが、障害の程度を予測するのは困難である。大量のアルキル化剤や TBI による強力な前処置にもかかわらず、造血幹細胞移植後に全例が不妊となるわけではない。Sanders ら¹⁴⁾は成人患者も含まれるが造血幹細胞移植後の妊娠、出産に関して報告している。男性では、618例の造血幹細胞移植後長期生存者のうち463例が TBI、155例が化学療法単独 (シクロホスファミド±ブスルファン) の前処置を受け、TBI 群および化学療法単独群で精巣機能の回復がそれぞれ17%、48%でみられ、妊娠がそれぞれ6例、29例でみられている。女性では708例のうち532例が TBI、176例が化学療法単独の前処置を受け、TBI 群および化学療法単独群で卵巣機能の回復がそれぞれ10%、32%でみられ、自然妊娠がそれぞれ13例、28例でみられている。男女ともに

表4 造血幹細胞移植後の妊娠可能性

移植方法	女性		男性	
	長期生存者	妊娠数	長期生存者	妊娠数
同種移植	3,695	74 (2)	5,124	93 (1.8)
自家移植	3,920	39 (1)	5,343	26 (0.5)
急性白血病	2,632	24 (0.9)	3,685	33 (0.9)
慢性白血病	1,081	8 (0.7)	1,467	26 (1.8)
リンパ腫	1,641	29 (1.8)	2,666	17 (0.6)
再不貧	385	47 (12.2)	605	32 (5.3)
骨髄腫	323	1 (0.3)	485	2 (0.4)
その他	1,553	41	559	9
合計	7,615	113 (1.5)	10,467	119 (1.1)

た結果、長期生存者が増加すると共に、二次性白血病が増加しており、その予後は de novo 白血病に比べ有意に予後不良である。1983年以降、現在までに当院で4例の二次性白血病を経験しているので症例を紹介する¹³⁾。

二次性白血病までの期間は1歳5か月~4歳1か月であり、4例中3例で MLL 遺伝子再構成を認めた。AML 3例、ALL 1例である。女兒が3例で男児が1例である (表3)。

症例1, 2, 4では局所放射線照射が、症例3では anthracycline 系抗腫瘍薬が MLL の再構成に関与し、白血病を誘発している可能性が高いと考えられた。症例3では薬剤感受性臍帯試験の結果を参考にし、FLAG-IDA を用いて寛解導入に成功し、HLA 1座不一致の血移植を施行し無病生存中 (移植後1年2か月) である。症例4では MLL 遺伝子の再構成が認められたが ALL であった。二次性白血病の中では ALL は5~10%と稀であり、予後も悪いと推察されたが PSL, FLAG-IDA で寛解導入に成功し、HLA 完全一致の骨髄移植を施行し無病生存中 (移植後6か月) である。

表5 頭部MRIの異常所見のまとめ

異常所見	移植前発症	移植後発症	合計/391人
白質脳症	20人	10人 (含PRES合併:2)	30人 (7.7%)
PRES	2人	8人	10人 (2.6%)
脳実質内出血	5人	2人	7人 (1.8%)
硬膜下出血	3人	3人	6人 (1.5%)
脳膿瘍		3人	3人 (0.8%)
水頭症	1人 (髄芽腫後)	1人 (髄膜炎後)	2人 (0.5%)
中枢神経再発		2人	2人 (0.5%)
Wernicke 脳症		1人	1人 (0.2%)
動脈性梗塞	1人		1人 (0.2%)

妊娠したのは再生不良性貧血治療後の患者が多く、それぞれ80%、68%を占めている。思春期前に移植した男性2例、女性9例も妊娠が可能であったが、現状では多くの患者が不妊となっている。

造血幹細胞移植後については、小児がんではないが再生不良性貧血で最も妊娠できる可能性が高い疾患である。これはTBIの線量と化学療法の使用量が少ないことによる。

- ⑤ 神経合併症についてのまとまった報告はこれまでにほとんどなかったが、最近、豊島らの発表がある¹⁵⁾。それによると造血幹細胞移植後高頻度に神経合併症がみられることがわかる。その要因としてはTBIや化学療法などの移植前処置関連のものと、移植後の汎血球状態や免疫抑制剤によるものが考えられる。

頭部MRI撮像症例数は移植前に271人に、移植後に87人に実施しており、異常所見として血管障害(実質内出血、動脈性梗塞、硬膜外出血)、脳腫瘍、中枢神経再発白質脳症、Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)、Wernicke 脳症などが観察されている(表5)。白質脳症が7.7%に、PRESが2.6%にみられている。

神経所見の異常や白質脳症の発症時期など不明な点も多い。今後は、小児がん生存者の神経合併症の詳細を明らかにするためには小児神経科医が参画した前方視的検討が必要と考えられる。

- ⑥ 慢性肺合併症は造血幹細胞移植後の死亡原因の10~40%を占める。移植後の小児症例の20~60%は呼吸機能障害を示す。移植後長期生存例の10~20%は呼吸器症状を呈す。危険因子としては慢性GvHD、全身照射、ニトロソウレア剤の使用があげられ、病

態としてBOOP/BO(閉塞性細気管支炎)や間質性肺炎が考えられる。

IV. 小児がん経験者における心理社会的問題について

治療終了後も、小児がん経験者は、病気が発症する前と同様の生活に復帰するのが困難に思えたり、現実には再発や身体的問題の不安を抱えながら生活することもある。欧米での大規模研究では、小児がん経験者は、健康な者と比較して、抑うつ症状や行動上の問題などの一般的な心理的問題や症状においては差異がないことが報告されている³⁾。しかし一方では、心的外傷ストレス症状(posttraumatic stress symptoms: PTSS)といった小児がん経験者に特有の心理的な苦痛を抱えていることが指摘されている。また、社会性の発達が最も重要とされる思春期に、小児がん罹患し、その時期に治療を受けることは、同年齢の仲間との交流を遠ざけることとなり、社会性の発達が妨げられることもある。

特に脳腫瘍経験者では、治療による知的・認知的側面への影響から、より社会性や学校適応に困難を抱えやすいとされている。

身体的な問題に加えて、学校、進学、就職、結婚、妊娠や出産などに関する心理社会的な問題が存在するが、これらを包括的に対応することが重要となる。小児科医、血液腫瘍科医が中心となり、時に他の診療科の支援も得て、看護科、ソーシャルワーカー、心理カウンセラーなどコメディカルや教師らの協力のもと、医療、教育、社会のすべての面から患者に接する必要がある。生じてきた問題に応じて協力を求めることになるが、経過が複雑で複数の診療科への受診が必要な場合は、情報の伝達がスムーズにいかない場合もある。患者自身の情報伝達能力を育てることも重要である。

V. 長期フォローアップガイドラインについて

晩期合併症を有することが明らかになるにつれ、長期間フォローアップの重要性が認識されてきている。しかし、わが国ではCCSに対するフォローアップに関するガイドラインがない。そこで日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の長期フォローアップ委員会(委員長:前田美穂)で長期フォローアップのためのガイドラインを策定した。このガイドラインはこれまでの主に症状や治療法別に編成されている海外のものとは異なり、受けた治療や疾患によってその強

度が異なるという視点に立ち、フォローアップのレベルを5段階に分けて作成されている特徴がある。2013年12月に発刊された「小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン(医薬ジャーナル)」⁸⁾には小児がんの種類に無関係に生じる可能性のある輸血や心理的な問題などについても解説し、次に治療法別に簡潔にまとめ、最後に症状あるいは臓器別の解説を加えている。このガイドラインは活用状況を見ながらの改訂を予定し、その周知方法として、JPLSGのホームページへのアップに加え、印刷物として出版することを予定している。是非参考にさせて頂きたい。

謝 辞

教育講演の準備にあたり資料の提供やご助言を頂きました日本医科大学小児科の前田美穂先生、愛媛県立中央病院小児医療センターの石田也寸志先生、鹿児島大学小児科の豊島光雄先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 前田美穂. 小児がん長期生存者のQOL. 日本小児血液学会雑誌 2004; 18: 535-547.
- 2) 大園秀一, 石田也寸志, 栗山貴久子, 他. 小児がん長期フォローアップ調査報告. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 1392-1398.
- 3) JPLSG 長期フォローアップ委員会監訳. 小児がん経験者の長期フォローアップ. 東京: 日本医学館, 2008.
- 4) Oeffinger KC, Nathan PC, Kremer LC. Challenges after curative treatment for childhood cancer an long-term follow up of survivors. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 251-273.
- 5) Hudson MM. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 211-231.
- 6) 石田也寸志, 本田美里, 上別府圭子, 他. 小児がん経験者の晩期合併症およびQOLの実態に関する横断的調査研究—第1報. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 665-675.
- 7) 石田也寸志, 大園秀一, 本田美里, 他. 小児がん経験者の晩期合併症およびQOLの実態に関する横断的調査研究—第2報. 日本小児科学会雑誌 2010; 114: 676-686.
- 8) 前田美穂. 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン. 東京: 医薬ジャーナル社, 2013.
- 9) 田中敏章, 横谷 進, 西 美和, 他. SGA 性低身長症におけるGH治療のガイドライン. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 641-646.
- 10) 横谷 進, 西 美和, 河野 斉, 他. 小児がん経験者(CCS)のための内分泌フォローアップガイド. 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 1976-1977.
- 11) 恒松由紀子. 小児期悪性腫瘍後の妊娠. 周産期医学 2002; 32: 1114-1119.
- 12) Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 29-33.
- 13) 加藤麻衣子, 谷ヶ崎 博, 麦島秀雄, 他. 二次性白血病の4例の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 2011; 115: 411.
- 14) Sanders EJ, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-3052.
- 15) 豊島光雄. 造血幹細胞移植に関する神経合併症. 脳と発達 2013; 45: 154.