

第63回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム 4

血液, 悪性腫瘍疾患を抱えた子供たちの QOL

小児がん長期フォローアップ

清 谷 知賀子 (国立成育医療研究センター小児がんセンター)

I. はじめに

治療や診療技術の進歩により, 小児がん患者の70%以上が長期生存を期待できるようになった。特に標準的な小児急性リンパ性白血病の生存率は90%を超える。そのため成人人口に占める小児がん経験者の割合は着実に増加し, 成人の500~1,000人に1人に及んでいる。しかし生存率向上の一方で, さまざまな小児がん晩期合併症の問題が浮上し始め, 小児がん診療を腫瘍治療のみで終了するのではない, 小児期発症の慢性疾患として捉える視点が必要になった^{1,2)}。われわれは小児がん経験者の長期的な健康管理という, 新たな課題への対応が求められている。

II. 小児がん晩期合併症

疾患や治療に起因する, 腫瘍診断から5年以上経過後に発生, ないし腫瘍診断から5年以上継続する合併症を, 晩期合併症という。成長発達途上の小児へのがん治療は, 小児期の身体や臓器の成長・発達・成熟のみならず, 二次がん, 成人期の慢性健康障害, さらに精神心理面, 教育面, 就労, 結婚・出産などに多様な影響を及ぼす。

晩期合併症の発生には, 疾患, 治療時年齢, 手術, 使用した抗がん剤の種類や総投与量, 放射線治療の照射野や線量など, 数多くの因子が関与する^{3~5)}。最も多い問題は内分泌障害で⁶⁾, 他にも臓器障害や筋骨格系, 感覚器, 神経認知機能, 心理社会的問題, 二次がんなどが挙げられる。以下に代表的な小児がん晩期合併症について記載する。

1. 低身長・成長ホルモン分泌不全 (GHD)

幼小児期に視床下部下垂体に18Gy以上の照射を受けると, 成長ホルモンの分泌が低下し, 身長の伸びが低下する可能性がある。鞍上部 (視床下部下垂体) の胚細胞腫瘍のような腫瘍の浸潤や, この部位への外科的治療によっても, ホルモン産生は阻害される。骨端線が閉鎖する前に適切な治療を開始できるよう, 定期的に成長曲線を確認し, 必要に応じて小児内分泌医への相談が必要である。成長ホルモン治療は腫瘍増悪のリスクにはならないと報告されており, 腫瘍治療終了後のホルモン治療開始が遅れすぎないように注意する。なお放射線治療では内分泌障害以外にも, 照射局所の骨代謝障害や骨成長障害による骨短縮・変形, 筋萎縮による側弯症など, 低身長につながる事象が起こり得る。

成長ホルモンは身長を伸ばすだけではなく, 成人期の骨や筋肉, 脂肪の代謝などにも関与する。視床下部下垂体に24Gy以上の照射を受けている場合, 内因性の分泌低下が起こり, 成人成長ホルモン分泌不全 (成人GHD) に対する治療が必要になることがある。

2. 性腺機能障害・不妊

性腺機能障害には, 視床下部下垂体性の性腺刺激ホルモン (LH/FSH) 分泌異常と, 原発性の性腺機能障害がある。視床下部性下垂体への放射線治療の影響は2相性で, 18~30Gyではゴナドトロピン分泌過剰による思春期早発が起きるが, 30Gy以上では性腺刺激ホルモン分泌不全となる。鞍上部腫瘍そのものによって思春期早発を生じることもある。思春期早発では, 成長スパートは早く始まるが, 骨端線が早期に閉鎖するため最終身長は低くなる。また思春期早発の後

に性腺機能が低下することがある。女子で7歳半以前の乳房発達、8歳以前の発毛、10歳半以前の初潮を認める場合や、男子で9歳未満の発毛、変声、精巣容積増大などを認める場合は、思春期早発の可能性を考慮し治療を検討する。

思春期前の女子への10～15Gyの骨盤照射や、男子での20Gy以上の精巣照射では、原発性の性腺機能障害が起きる。化学療法は特に男子で影響が大きく、アルキル化剤ではシクロホスファミド5～7.5g/m²以上、イホマイド25～60g/m²以上、プロカルバジン3,000mg/m²以上で傍精子症や不妊のリスクが高まる。さらにプラチナ製剤の関与も指摘されている。女子では思春期前はシクロホスファミド25g/m²程度までは妊孕性が保たれるとされているが、造血細胞移植に用いられるブスルファン以外のアルキル化剤は、シクロホスファミドを含め従来指摘されていたよりも妊孕性に対する影響が少ない可能性がある。また一過性に性腺機能障害を生じたのちに回復する場合もある。

小児がん患者においても、不妊リスクのある治療の開始前か開始早期に、可能な限り妊孕性温存をはかる動きが広がっている。男子の精子保存は比較的容易に実行可能であり、精通のある年齢では診断早期に妊孕性温存のための情報を患者家族に提供し、対応を配慮する。女子の場合、卵子凍結、受精卵凍結、卵巣組織凍結などの手段があるが、前二者は排卵誘発や採卵に時間を要するため、小児でも腹腔鏡手術で比較的早く対応が可能な卵巣組織凍結が試みられ始めている。

3. 心機能障害

アドリアマイシン、ダウノルビシン、ピラルビシンなどのアントラサイクリンは、蓄積性心筋障害を生じる抗がん剤である。ドキソルビシン換算での累積投与量250mg/m²以上では、心不全リスクが高くなる⁷⁾。乳幼児期の治療や、心臓を含む胸部への放射線治療も、心不全リスクを高める。心不全はアントラサイクリン投与後ただちに生じるのではなく、成長に伴う体格・運動量・生活変化による心臓への負荷増大や、無酸素運動、妊娠・出産などを契機として、治療後10年以上経過してから顕性化してくることがある。リスクのある例については心臓の定期検診を指導し、情報提供に努める。

4. 歯牙形成不全

乳歯は胎児期に形成されるため、小児がん治療で乳歯の形成が障害されることはないが、乳幼児期に形成される永久歯は、化学療法や放射線により、矮小歯や歯根短縮、歯牙欠損となることがある。また放射線治療では顎骨形成障害などが生じる。歯科矯正や抜歯を考慮する際は、上記をふまえた十分な事前評価が必要である。永久歯がはえそろうた後は、がん治療が歯に直接的障害を与えることはないが、口腔内のトラブルや歯肉の感染は、齲蝕（虫歯）や歯周病の原因になる。

5. 感覚器障害

シスプラチンを代表とするプラチナ製剤は、累積投与量300～450mg/m²以上で、耳鳴り高音域聴力障害の原因になる⁸⁾。高音域聴力障害では、日常会話域が保たれるため、聴力障害に気づかれにくいことがあるが、放置すると幼児の言語発達や認知機能にも影響する。リスクのある例では定期的な聴力検査を行い、耳鼻科へのコンサルト、補聴器、教育環境の整備や支援教育などを検討する。頭部への放射線治療の際は、可能な限り蝸牛への照射を回避し聴力への影響を低減させるよう配慮する。

視機能は、特に網膜芽腫、視神経膠腫、鞍上部腫瘍などで影響が大きい。弱視や盲の患児に対しては、早めに育児相談や教育支援を考慮する。そのほか、ステロイド長期使用例の緑内障、白内障、造血細胞移植後のGVHDによる結膜炎等にも注意する。

6. 腎尿細管障害

シスプラチンは累積投与量300mg/m²以上で腎機能障害のリスクが高くなる。造血細胞移植例でのカルシニューリン阻害剤の使用や、血栓性微小血管炎（TMA）の既往なども、腎機能低下の原因になる。イホマイドは累積投与量45g/m²以上で尿細管障害を来し、腎性尿糖、アシドーシス、低リン血症を示すファンconi症候群となって治療を要することがある。また腎臓は放射線への耐容線量が低く、20Gyで放射線性腎障害が起きる。

7. 認知機能障害

脳腫瘍の患児や、頭蓋照射を受けた例では、注意力の低下や作業記憶の低下を始めとする認知機能障害を認めることがある⁹⁾。頭蓋照射の影響は線量や治療時

放射線治療や化学療法を行った例や、p53やRB 遺伝子変異等の遺伝的素因をもつ例では二次がんにも注意が必要である。頭部照射後には良性脳腫瘍である髄膜腫が、照射後20年では約5%，30年では約10%に発生する。高悪性度の二次性脳腫瘍は照射後数年以内に発生することが多い。胸部照射後には乳癌や甲状腺がんのリスクがあるため、適宜スクリーニングを要す。トポイソメラーゼ阻害剤エトポシドによる二次性白血病は治療後2～3年で起きることが多いが、シクロホスファミドの二次性白血病はそれより遅い。また膀胱がんの原因となることもある。その他皮膚がんや、口腔GVHDに関連する舌癌や口腔のがんなども認められることがある。

小児がん晩期合併症に関する情報発信は、小児がん経験者や周囲の不安をあおるためにあるのではなく、小児がん経験者の自己健康管理能力の向上や、適切な受療行動の推進、小児がん経験者の QOL 向上などに寄与することが目的である。小児がん晩期合併症は、経験者の自覚の有無にかかわらず生じる問題であるため、放置すると対応すべき時期を逸する可能性があるうえ、成人期以後も持続する心理社会的不安定の要因にもなる。さらに社会や家庭で重要な役割を担う成人期に、突然の健康破綻を生じると、本人や周囲に大きな混乱を引き起こし得る。晩期合併症に関する情報を提供し、リスクに応じた検診を推奨することが、これらを少しでも軽減することにつながる。小児がん経験者が自身の疾患・治療内容を把握できるよう、小児がん診療施設では、治療終了時などに「治療サマリー」（図 1）を患者家族に渡す動きが広がっている。患者家族向けの小児がん晩期合併症に関する解説書も出版されており、外来ではフォローアップ手帳や、情報提供のリーフレット（図 2）を使用したり、国内外の長期フォローアップ・ガイドラインを参考にする。経験者と医療者相互の情報交換は、晩期合併症情報を現行の治療に還元することを可能にし、現在治療を受けている小児がん患児の将来の晩期合併症軽減につなげら

図1 治療サマリー (IPLSG 版)

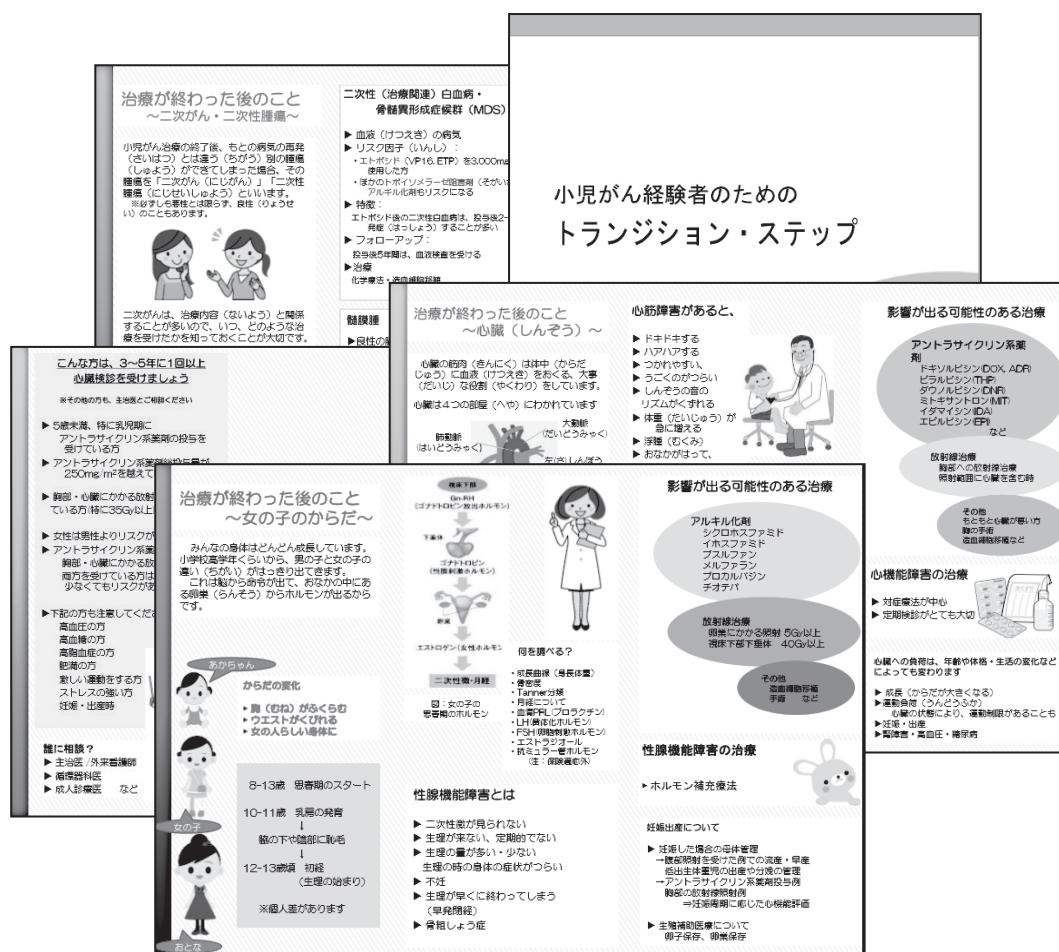


図2 長期フォローアップ外来での情報共有資料例

れると考えられる。

小児がん長期フォローアップでは、小児医療から成人医療への移行も重要な課題である。小児がん経験者の晩期合併症リスクは一様ではなく、また小児がん晩期合併症が臓器特異性ではなく複合的問題であるため、特定の診療分野の移行とは違う難しさがある。また合併症リスクがあっても、ただちに治療介入を要する状態ではない場合、成人医療の場では診療対象とみなされにくい。小児がん患者・家族の疾患・治療情報の把握不足や、小児医療への依存、小児腫瘍医の患者家族への情報伝達不足なども、成人医療側の心理的回避の原因となっている。

これらの問題の打開は、一朝一夕にはかれるものではなく、小児医療側から成人医療・地域医療側への地道で継続的な働きかけや、受け手が必要な時に対応できる相談先などのバックアップ体制の構築、受け手としてのインセンティブの形成などを考える必要がある。また小児がん経験者にも成人診療を受療する際に必要な知識と判断力が求められることを自覚すべきで

ある。また当然のことながら、社会支援が必要な例に対しては、早期に見極めて対応していく配慮も必要である。

諸外国ではさまざまな健康管理データベースと連動したフォローアップ体制の構築が進められている。わが国では小児がん登録が端緒についたばかりであるが、今後一層、患者・家族と小児医療・成人医療、教育、社会が連動して、疾患、治療歴、晩期合併症リスクを踏まえた小児がん経験者の長期フォローアップを構築することが重要と考えられる。

文 献

- 1) 清谷知賀子, 松本公一. 慢性疾患をもつ子どもの成人への transition 長期予後と成人後の医学的問題 小児がん, 日本医師会雑誌 2015; 143 (10): 2130-2134.
- 2) Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. NEJM 2006; 355: 1572-1582.

- 3) 加藤俊一監修. よくわかる小児がん経験者のために
～より良い生活の質 (QOL) を求めて. 石田也寸志,
前田美穂編. 東京: 医薬ジャーナル社, 2011.
- 4) JPLSG 長期フォローアップ委員会. 長期フォローアッ
プガイドライン作成ワーキンググループ「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.
- 5) Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up
Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent,
and Young Adult Cancers, Version 4.0. Available
at : <http://www.survivorshipguidelines.org>
- 6) 日本小児内分泌学会 CCS 委員会. 小児がん経験
者 (CCS) のための医師向けフォローアップガイド
(ver1.1) 2011. Available at : [http://jspe.umin.jp/
medical/gui.html](http://jspe.umin.jp/medical/gui.html)
- 7) Armenian AH, Hudson MM, Mulder RL, et al.
Recommendations for cardiomyopathy surveillance
for survivors of childhood cancer : a report from
the International Late Effects of Childhood Can-
cer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*
2015 ; 16 : e123-136.
- 8) Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al. Audi-
tory Late Effects of Childhood Cancer Therapy : A
Report From the Children's Oncology Group. *Pedi-
iatrics* 2010 ; 125 : e938-e950.
- 9) 上久保 毅, 橋本圭司, 清谷知賀子, 他. 髄芽腫治療
後の小児10例における知的機能の検討. *日本小児血
液・がん学会雑誌* 2016 ; 52 (5) : 414-420.
- 10) 国立特別支援教育総合研究所 (NISE). 病気の児童生
徒への特別支援教育. 病気の子どもの理解のために.
<http://www.nise.go.jp/>