

イタリア長期フォローアップのためのコンピュータシステム視察

分担研究者 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所 成育社会医学部成育疫学研究室長

研究要旨

本研究班では、小児がん長期フォローアップ体制整備の一つとして、長期フォローアッププログラムのガイドラインの提示を目指している。イタリアで開発された PPOA (The Person Prevention Oriented Approach) システムは、患者一人一人に個別なフォローアッププログラムを提供するコンピュータシステムである。イタリア・ジェノバにあるガスリーニ小児病院を訪問し、PPOA システムおよびシステムを取り巻くイタリアの長期フォローアップシステムの情報を収集した。

研究協力者

藤本純一郎 (国立成育医療センター 研究所 副
所長)

石田也寸志 (愛媛大学大学院医学系研究科小
児医学 准教授)

掛江 直子 (国立成育医療センター研究所 成
育保健政策科学研究室長)

イタリア・ジェノバにあるガスリーニ小児病
院 (Gaslini Children Hospital) を訪問し、
Haupt 氏と面会した。

A. 研究目的

本研究班では、小児がん長期フォローアップ体制整備の一つとして、長期フォローアッププログラムのガイドラインの提示を目指している。イタリアで開発された PPOA (The Person Prevention Oriented Approach) システムは、患者一人一人に個別なフォローアッププログラムを提供するコンピュータシステムである。その情報を収集するとともに、イタリアの長期フォローアップ全般に関する情報を収集する。

B. 研究方法

C. 研究結果

1) 長期フォローアップシステム

ガスリーニ小児病院では 2001 年から長期フォローアップ外来を開設し、毎年およそ 150 人が受診している。これまでに約 600 人が長期フォローアップに登録している。この登録に際して、現在のところインフォームド・コンセントは取得していない。

この長期フォローアップ登録で重要な役割を果たしているのが、AIEOP (Italian association Pediatric Ematologia Oncologia; イタリア小児血液固形腫瘍協会) のデータベースである。AIEOP は国内 52 施設 (2008 年時点) が参加している臨床研究グループである。AIEOP では、疾患別の登録の根幹として、1.01 登録を行っている。これは、1.01 フォームを使用し、新

生物または免疫欠損を発症している全ての小児を登録するものである。1989年から1999年までは、各施設において登録票が記入され、それが収集されていた。しかし、2000年にオンライン登録が導入され、AIEOPのIDによってログインし、直接、登録できるようになった。

長期フォローアップとして、毎年2月に全施設に対して3年前の治療者リストを送付し、生死情報の確認を行っている。たとえば、2008年2月には2005年のリストを送付している。

AIEOP以外のデータベースとして、OTR(受療記録)がある。前述のようにイタリアでは医療費は無料である。医師は、氏名、生年月日、住所コード、出生地コード、16桁の個人番号などの個人情報と、身長、体重、治療内容(投薬情報、手術、放射線照射、処方箋を含む)をカードに記載し、政府へ提出し、登録されている。以上の2つの登録データが長期フォローアップ整備の基礎となっている。

2) PPOA

PPOAは小児がん治療者に個別の長期フォローアッププログラムを提供するためのコンピュータシステムである。患者情報と治療内容を入力すると、将来的に生じる可能性のある健康問題が予測され、それらを予防(または早期発見)するための、検査項目や検査頻度が計算される。医師は、その結果に修正を加え、非常に個別性の高い長期フォローアッププログラムを組むことができる。

PPOAの開発手順は

1. リスクファクターについてコンセンサスを形成する
2. 安全でコスト的に有効なフォローアッププログラムをデザインする
3. 「ルール」を決める

となっている。リスクファクターについては、世界中のデータベース、文献から可能な限り情報を収集し、それぞれの国の研究者が検討し、合意する必要がある。また、「ルール」とは、リスクファクターと予想される健康問題について、どのような検査項目を実施し、その結果をどのように判定するのか、という規則である。例えば、PPOAの心疾患フォローアップのルールは、「10歳以上に対しては、Exercise testを実施する。ただし、ECHOが正常でない場合はECHOを毎年実施する。ECHOが異常である場合は、個別に検討」というものである。

D. 考察

イタリアでは医療費は無料であるので、フォローアップ外来で行われる検査も全て無料である。ただし、交通費や宿泊費などは自己負担であるので遠方から受診する場合は旅費が発生する。年齢が高くなり、学業や仕事が忙しくなると、医療費が無料であったとしても、頻繁な受診は難しくなる。自発的な受診よりも、あらかじめスケジュールされている方が継続しやすいだろう。

現在、長期フォローアップの登録に関してはインフォームド・コンセントを得ないで登録が行われている。もちろん、外来受診は、本人の理解と合意の上で実施されている。将来的には、法整備がなされた上でインフォームド・コンセントを得ない登録が行われるか、そうではなく、インフォームド・コンセント取得した上での登録のどちらかになると思われる。

PPOAはフォローアップ外来に役立つだけでなく、データ収集や成人後の外来へのスムーズな移行を促進させると考えられる。また、晩期障害に関する臨床的、疫学的理解に有用と考え

られる。本邦でも開発し、運用する価値がある
だろう。

E. 結論

イタリアにおいて長期フォローアップが進められている背景には、国内の大半の小児がん治療施設が参加する症例登録データベースや、世界中の情報を収集分析し、長期フォローアップのためのコンピュータシステムの開発があることが分かった。本邦においても、情報集積、分析、応用が一連となったシステムが構築できれば、長期フォローアップが大きく前進するであろう。

参考 URL:

AIEOP ホームページ <http://www.aieop.org/>

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」
分担研究報告書

小児がん長期フォローアップと小児がん登録における倫理的配慮
分担研究課題:デルファイ法を用いた小児がん経験者長期フォローアップに関する意識調査

分担研究者: 掛江 直子 国立成育医療センター研究所 室長

研究要旨

小児がんの治療成績が向上するにつれ、小児がん経験者に対する治療の長期的影響として晩期合併症(late effect)が問題となってきた。本分担研究では、小児がん経験者らが、治療後に復学・社会復帰・就労・結婚・出産などを含めた数多くのライフイベントを迎える過程における問題を把握し、医学的ならびに社会的支援を提供すべく、小児がん経験者に対する長期フォローアップ・システムの構築を目指している。本分担研究では、わが国における小児がん経験者の長期フォローアップ体制の基盤確立のための基礎資料として、小児がん経験者の社会復帰後の問題点や、どのような長期フォローアップ・システムが求められているかについて、小児がん経験者を取り巻く診療科を超えた医療関係者と患者支援団体代表者の意見を集約することとした。

研究協力者

坂本なほ子(国立成育医療センター研究所
成育疫学研究室長)

下開 千春(第一生命経済研究所 ライフデザイン
研究本部)

前田 美穂(日本医科大学小児科 教授)

石田也寸志(愛媛大学医学部小児医学講座
准教授)

藤本純一郎(国立成育医療センター研究所
副所長)

本研究における問題整理の方法論として、保健医療サービス研究の分野でよく用いられる Delphi process 法(以下、デルファイ法)を採用した。これは、明らかにしたいテーマについて、そのテーマに関する 30 人程の専門家やオピニオンリーダーに対する質問紙郵送法を用いた意見集約手法であり、一定の尺度もしくは基準を策定する手法である。

その具体的な手順は、調査者と協力者との間で、質問紙による質問、回答の返送、再質問というやり取りを複数回に渡って繰り返すというものである。

A. 研究目的

本邦では包括的な小児がん経験者に対する長期フォローアップ体制が存在しないため、どのような晩期合併症がどのような治療と関連しているのか、あるいは治療中にどのような症状を示した場合どんな晩期合併症が残るのか、またそれらがいつ現れるのかなどについて十分な調査はなく実態は不明である。また、小児がん経験者がどのような長期的支援を必要としているかについても十分に把握できていない。

そこで、本分担研究では、わが国における小児がん経験者の長期フォローアップ体制の基盤確立のための基礎資料として、小児がん経験者の社会復帰後の問題点や、どのような長期フォローアップ・システムが求められているかについて、小児がん経験者を取り巻く診療科を超えた医療関係者と患者支援団体代表者の意見を集約することとした。

1) 明らかにしたいテーマ

- ① 小児がん経験者が適切なヘルスケアを継続して受けて行く上で、障害となっているものを明らかにする。
- ② 小児がん経験者が受けるべき長期的なヘルスケアについての提言を明らかにする。
- ③ 小児がん経験者のヘルスケアを強化していく具体的な方法を探索する。

B. 研究方法

2) 調査対象

以下の2つのグループに該当する者のうち、書面にて同意を得られた者を対象とする。

- ① 医療専門家グループ：小児がん治療に携わる医療者（15～30名）
- ② 支援団体関係者グループ：小児がん患者ならびに経験者の支援等を行なっている団体の代表者（15～30名）

3) 具体的手順

- ① 調査対象となる上記2群について、その専門性、地域性等を考慮しながら候補者を選定する。
- ② 候補者に対して、本調査への説明文書を送付し協力を依頼し、書面による同意を得る（郵送）。
- ③ 「明らかにしたいテーマ」に示した3つの問いを、第1次調査質問紙として対象者に発送する。
- ④ 回答内容をカテゴリー分類し、仕分けする。この結果を踏まえて、第2次調査質問紙を作成し、対象者に発送する。
- ⑤ 第2次質問紙調査で回答者が各項目につけた点数を加算し、これを第1回の投票総計とする。これが第3次調査質問紙となる。同時に、投票のあった各カテゴリーに対する回答者のコメントの要約も作成し、第3次調査質問紙と共に対象者に発送する。
- ⑥ 第3次調査質問紙の回収し、最終投票の集計を行い、各カテゴリーを優先順に列挙する。最終的な調査結果による最終報告書を対象者全員に送る。

C. 研究結果

本年度は、小児がん経験者の長期フォローアップ体制の基盤確立のための基礎資料として、どのようなものが必要であるのか？とい

った点から議論を始めた。結論としては、小児がん経験者自身がどのような晩期合併症を有しているか？それに関連してどのような医学的支援が必要であるのか？どのような社会的支援が必要であるのか？を明らかにすることが重要であるとの考えに至った。小児がん経験者の晩期合併症についての調査研究は、本研究班と協力体制をとっている厚生労働省がん研究助成金「小児がん克服者の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」班における調査研究にて現在調査中である。そこで、本研究班では、実際に小児がん患者ならびに経験者のケアにあたってきた医療者の意見、ならびに支援活動を行なってきた支援団体の代表者の意見を調査・集約することにより、別の角度からの問題点の整理を行なうこととし、諸々の社会調査法の中からデルファイ法を選択して調査準備を進めているところである。

本年度は、先行研究の調査、当該調査研究の研究計画書の作成、調査対象者の選定、調査対象者に対する説明文書ならびに同意書の作成を行なった。また、研究代表者の所属する機関であり、対象者の個人情報管理する機関である国立成育医療センターの倫理委員会に対して、当該研究の承認申請を行ない、承認を得た。

D. 考察

本年度は、先行研究調査に基づく、当該調査方法の妥当性等の検討や、調査準備に多くの時間を要した。現在、選定した調査対象者へのインフォームド・コンセントの取得を進めている。

次年度は、5月から約3ヶ月にわたり、実際の調査を実施し、対象者グループ毎の意見集

約データをまとめる予定である。

デルファイ法は、意見集約（コンセンサスの測定）に優れた調査法であると同時に、段階的手順の中で繰り返される結果のフィードバックにより対象グループ内の他者の意見を知らることができ、対立する意見のすり合わせが生じ、コンセンサス形成がなされるという側面を有する。したがって、当該調査を実施する中で、対象となった小児がん経験者を支援する立場の者の間で、何らかのコンセンサスを得て、今後の長期フォローアップ・システム構築のための議論が進められるということは、当該研究班にとって極めて意義のあることであると考えられる。

参考文献

- 1) Oeffinger KC, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-1582
- 2) 石田也寸志：北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん克服者の長期的な問題点—第1編. *日本小児科学会雑誌* 2006,110:1513-1522
- 3) 石田也寸志：北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん克服者の長期的な問題点—第2編. *日本小児科学会雑誌* 2006,110:1523-1533
- 4) Mertens AC, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
- 5) Neglia JP, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:618-29.
- 6) Wallace H, Green D, editors. Late Effects of

Childhood Cancer. London: Arnold; 2004.

- 7) Schwartz C, Hobbie W, Constine L, Ruccione K, editors. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
- 8) 大園秀一他：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* (印刷中)
- 9) 石田也寸志. 小児造血器腫瘍患者の長期生存例での問題点. *血液フロンティア* 2007; 17:69-78
- 10) Jones J and Hunter D: Delphi process や nominal group による保険・医療サービスの研究. キャサリン・ポープ、ニコラス・メイズ監修『質的研究実践ガイド』医学書院、2001, pp44-54
- 11) Mertens AC, et al. Improving health care for adult survivors of childhood cancer: recommendations from a delphi panel of health policy experts. *Health Policy* 2004; 69:169-78.
- 12) Zebrack BJ, et al. Health care for childhood cancer survivors: insights and perspectives from a Delphi panel of young adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2004; 100:843-50

E. 結論

わが国における小児がん経験者の長期フォローアップ体制の基盤確立のための基礎資料として、小児がん経験者の社会復帰後の問題点や、どのような長期フォローアップ・システムが求められているかについて、小児がん経験者を取り巻く診療科を超えた医療関係者と患者支援団体代表者の意見を集約することとし、具体的方法としてデルファイ法に基づく調査を行うことを決定し研究計画書作成ならびに国立成育医療センター倫理委員会の承認を得た。

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石田也寸志	長期フォローアップ(退院後の長期フォローの必要性と身体的晩期障害)	別所文雄	『新小児が んの診断と 治療』	診断と 治療社	東京	2007	p133-14 2
東 範行	未熟児網膜症の早期硝子体手術.	田野保雄	眼科診療プラ クティス 17 みんなの硝子 体手術	文光堂	東京	2007.	199-200
横谷 進	Cushing 症候群, 男性化副腎腫瘍	佐治勉、他	講義録 小児 科学	株式会社 メジカル ビュー社	東京	2008	318-319

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石田也寸志、 柳澤隆昭	総会記録 ワークショップ2 2次 がん	小児がん	44	120-121	2007
森口直彦、石田也 寸志、加藤剛二、 他	小児急性リンパ性白血 病治療中の重症感染症 の検討	日本小児血液 学会誌	21	19-24	2007
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 会誌	111	1392-1398	2007
石田也寸志	ランゲルハンス細胞組 織球症の晩期障害と関 連腫瘍	日本小児血液 学会学誌	21	289-295	2007
石田也寸志	小児造血器腫瘍患者の 長期生存例での問題点	血液フロンテ ィア	17	69-78	2007
Okamoto H, Arii C, Shibata F, Toma T,Wada T,Inoue M,Tone Y,Ksahara Y,Koizumi S,Kamachi Y,Ishida et al	Clonotypic analysis of T cell reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with severe combined immunodeficiency	Clinical and Experimental Immunology	148	450-460	2007
Fukuda, M. Morimoto, T. Suzuki, Y. Shinonaga, C., Ishida, Y.	Interleukin-6 attenuates hyperthermia- induced seizures in developing rats.	Brain Dev	29	644-648	2007

Ishida Y, Ishimaru A, Tauchi H et al	Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency due to a newly recognized mutation presenting with renal failure in a one-year-old boy.	Eur J Pediatr		(in Press)	2007
石田也寸志	小児がんに対する造血幹細胞移植後の晩期合併症	日本小児科学会雑誌		(印刷中)	2008
石田也寸志	小児がん経験者の長期フォローアップ	日本小児血液学会誌		(印刷中)	2008
Nara K, Kusafuka T, Yoneda A, et al.	Silencing of MYCN by RNA interference induces growth inhibition, apoptotic activity and cell differentiation in a neuroblastoma cell line with MYCN amplification.	Int J Oncol	30(5)	1189-96	2007
Sugito K, Kusafuka T, Hoshino M, et al.	Intraoperative radiation therapy for advanced neuroblastoma: the problem of securing the IORT field.	Pediatr Surg Int.	23(12)	1203-7	2007
Nishina S, Noda E, Azuma N	Outcome of early surgery for bilateral congenital cataracts in eyes with microcornea.	Am J Ophthalmol	144	276-280	2007
Yokoi T, Nishina S, Azuma N	Glial extrusion from the regressed retinoblastoma after conservative treatment.	Acta Ophthalmol Scand			in press
Nishina S, Azuma N, et al.	Exudative retinal detachment after congenital cataract surgery associated with Harlermann-Straiff syndrome.	Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol			in press
Azuma N, Hida T, Kohsaka S	Hypovascular glial overgrowth from the optic nerve head in fetuses of 16weeks gestation.	Acta Ophthalmol Scand			in press

Hiraoka M, Nishina S, Azuma N, et al.	Atypical neovascular growth in aggressive posterior retinopathy of prematurity.	Jpn J Ophthalmol			in press
横谷 進	小児脳腫瘍に伴う内分 泌障害の診断と治療	小児の脳神経	32 (5)	395-399	2007
横谷 進	脳腫瘍のこどもの内分 泌障害への対応	小児看護	30 (12)	1655-1659	2007
横谷 進	GH 分泌不全性低身長 症の小児期の GH 治療 から成人期の GH 治療 への移行ガイドライン	ホルモンと臨 床	55 (4)	357-363	2007
正木英一	【特集】放射線治療に伴 う晩期有害事象 放射 線誘発がん	癌の臨床	53(5)	331-336	2007
藤本純一郎、池田 均	総会特集記事「小児がん 登録キャンペーンシン ポジウム:小児がん登録 の現状と分析、そしてこ らから」	小児がん	44	120-121	2007
Akira Kawai, et al.	Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses	Cancer	109	109-116	2007
Teiyu Izumi, Akira Kawai, et al.	Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: Special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression.	. Am J Surg Pathol	31	85-94	2007
Hideto Obata, Akira Kawai, et al.	Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan.	Cancer	109	767-775	2007
Takuro Wada, Akira Kawai, et al.	Construct validity of the Enneking score for measuring function in patients with malignant or aggressive benign tumours of the upper limb.	J Bone Joint Surg	89-B	659-663	2007

Robert Nakayama, Akira Kawai,	Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: Characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma.	Modern Pathology	20	749-759	2007
Yukio Kawakami, Akira Kawai, et al.	New approach for assessing vascular distribution within bone tumors using dynamic contrast-enhanced MRI.	J Cancer Res Clin Oncol	133	697-703	2007
Makoto Endo, Akira Kawai, et al.	Prognostic implications of glucose transporter protein-1 (Glut-1) overexpression in bone and soft-tissue sarcomas.	Jpn J Clin Oncol	37	955-960	2007
堀部敬三、他、	日本小児血液学会疾患登録委員会 疾患登録の手引き	日本小児血液学会雑誌	第 21 卷 第 5/6 号	付録	2007

IV. 研究成果の刊行物・別冊



未熟児網膜症の早期手術

国立成育医療センター眼科 東 範行



早期手術の必要性

未熟児網膜症(ROP)に対して光凝固治療が奏功せず、網膜剥離へ進行すれば、バックリング手術や硝子体手術が行われる。一般には、stage 4の部分剥離の段階ではバックリング(輪状縮結)か水晶体温硝子体手術(lens-sparing vitrectomy)を、stage 5に至れば水晶体を除去した硝子体手術を行うと認識されている。

従来から行われている stage 5 ROP(図1e, f)に対する硝子体手術は、増殖組織内の血管の活動性が高いと術中大出血を起こし、手術操作を妨げるとともに術後増殖が起こって予後不良なため、増殖組織内の血管が退縮するまで1~2ヵ月待たなければならない。この間に網膜の変性が進んでしまうので、復位が得られても視力は光覚~手動弁にとどまるものが大部分で、視力予後はきわめて悪い。したがって、最近では早期手術が考慮されるようになっていく。

しかし、ROPの進行速度、増殖組織の発生部位と拡がりによって、治療方針はかなり異なる。ことに、厚生省分類I型(国際分類ではclassicalな経過をとるROP)とII型(国際分類ではaggressive posterior ROP)では網膜剥離の進行を含めた病態に大きな差があり、これに対する議論は国内外を問わずまだ不十分なように思われる。

Ⅰ型/classical ROPの早期手術

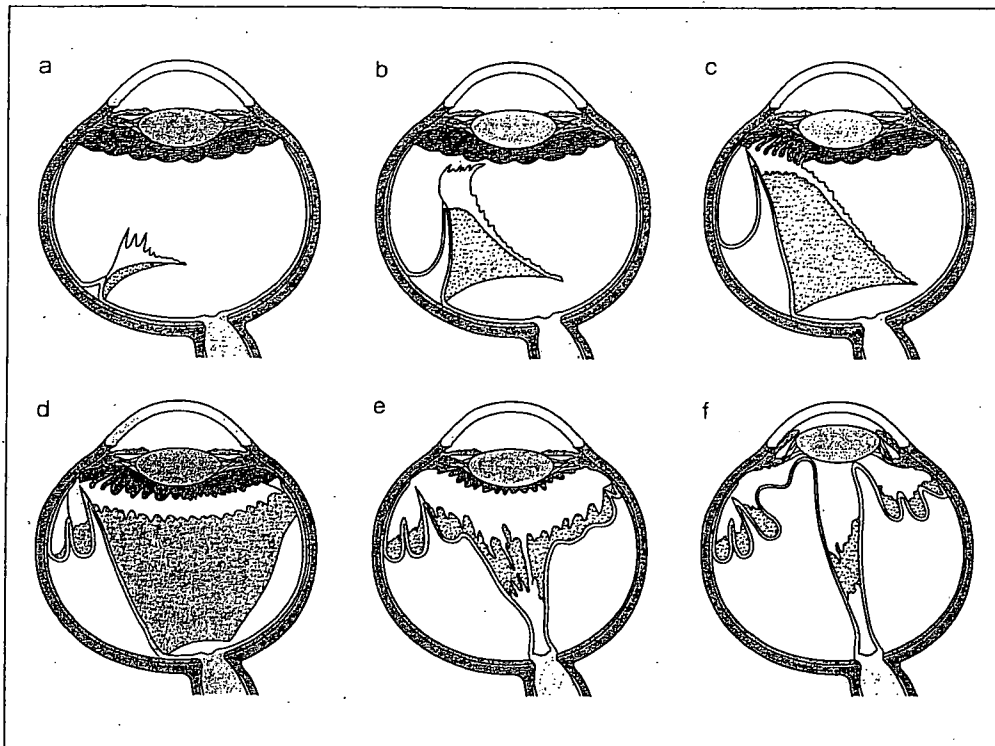
まず、一般的な術式について述べると、バックリング(輪状縮結)は牽引を軽減し新生血管の勢いを抑える意味で、確かに効果がある治療法である。しかし、病変がzone Iのような後方にあると手技がむずかしく、眼球壁を圧迫する方向からも牽引を解除する効果は弱い。病変の緯線円周方向の範囲病変が1象限程度であれば有効であるが、2象限を超えると円周方向の収縮を解除できない(図1b)。また、増殖組織が伸展して水晶体後面あるいは硝子体基底部分の網膜・毛様体に接着し対側の把持部を得てしまえば、網膜に対する牽引力は急速に増加するので(図1c, d)、バックリングは無効である。さらに、強膜バックリングが強い屈折異常を起こすことは問題であり、成長とともにバックルが眼球を絞扼するので術後3~6ヵ月で除去する必要がある。

近年、網膜剥離がまだ進行していない早期(厚生省分類4期、国際分類stage 4)にlens-sparing vitrectomyが行われるようになった。前もって光凝固を十分に行っておけば、出血も比較的少なく、良好な復位が得られるといわれている。すでに視力予後の検討が行われ、良好な結果も報告され、強膜バックリングに替わる治療法であるとする主張もある。しかし、小児では眼球で水晶体が占める比率が高く、硝子体切除を安全に行える範囲は後極からやや周辺部まで(zone I~posterior zone II)の比較的狭い範囲に限られ、それより周辺であれば水晶体を除去しなければならない。また、血管を多く含む増殖膜がまだ伸展していないかなり早期に行わなければならない(図1a)、実際の適応にはかなり制約がある。

以上の早期手術は厚生省分類I型(国際分類ではclassicalな経過をとるROP)における適応である。この場合、網膜剥離は徐々に(約1ヵ月をかけて)進行するので、適応を決めるのに十分な時間がある。また、このタイプは光凝固で落ち着くものも多く、網膜全剥離まで進行する割合自体が少ない。

Ⅱ型/aggressive posterior ROPの難治性

一方、厚生省分類II型(国際分類aggressive posterior ROP)は病態が全く異なる。網膜剥離がzone IあるいはIIの眼球後方から立ち上がり、しかも緯線円周方向の範囲がほぼ全周にわたっているため、バックリング手術はほとんど無効である。lens-sparing vitrectomyは後極を中心とした限局的な部位でしか硝子体を切除できず、水晶体後面や硝子体基底部分が残る。ここに沿って増殖組織が進展して高度の網膜剥離に至る。しかも急速に網膜剥離が進行する一方で、増殖組織内の血管活動性がきわめて高いので、従来のstage 5に対する硝子体手術を行うにも、血管が退縮するまで期間が長く、網膜剥離の程度も強いので、視力予後が非常に悪い。さらに、広汎に生じた増殖組織は強く収縮して水晶体を前方に移動させ(図1f)、早期に前房消失、角膜混濁、緑内障あるいは眼球瘻に至れば、手術を行えなくなることもしばしばである。



【図1】未熟児網膜症の網膜剥離の進行シエマ

a 増殖組織は水晶体後面に向かって伸び、すでに下で牽引網膜剥離が起こり始めている。b 増殖組織と剥離網膜は硝子体基底部へ向かって倒れ込む。c 増殖組織の先端が硝子体基底部の網膜・毛様体に接着すれば、対側の把持部を得て、牽引網膜剥離は急速かつ高度に進行する。d 増殖組織と硝子体基底部の網膜・毛様体の接着が強く、広汎になる。e 網膜全剥離(stage 5)。増殖膜は血管を多く含み、早期手術の対象ではない。f 増殖膜は収縮して水晶体を前方移動させ、前房消失、角膜混濁に至る。

I型/classical ROPでは病変が周辺部(anterior zone II~zone III)で円周方向限局的に起こり、進行も緩慢であるが、II型/aggressive posterior ROPは後方(zone I~posterior zone II)で円周方向広範囲に起こり、急速に進行して1~2週間で網膜全剥離に至る。

■ II型/aggressive posterior ROPに対する早期硝子体手術

II型/aggressive posterior ROPに対して lens sparing vitrectomy が無効であるが、われわれが最近始めた早期に水晶体を除去して広汎に硝子体を切除する方法では、90%で完全復位が得られ、81%に黄斑は維持でき、良好な視反応が得られている (Am J Ophthalmol 142: 636-643, 2006)。この手術では、硝子体線維構築の除去にとどめ、血管を含む増殖組織は極力手をつけないが、増殖組織は伸展する足場を失って、網膜上に落ち、やがて癒着化する。網膜剥離が黄斑領域に及んでいるか否かは確かに視力に影響するが、手術結果の成否は、網膜剥離の程度より、増殖組織の進展度とその方向に強く左右される。網膜から立ち上がった増殖組織は、硝子体線維の走行に沿って、まず水晶体後面に向かう(図1a)。そのまま水晶体後面に到達し接着することもあるが、多くは硝子体密度が高い硝子体基底部へ向かって倒れ込む(図1b)。増殖組織の先端が対側の組織に接着すれば、把持部を得て牽引力が非常に強くなり、牽引性網膜剥離は襞状となって急速かつ高度に進行する(図1c)。手術ではこの水晶体後面と硝子体基底部の硝子体線維を切除して、ここの接続を断つことが重要であり、25あるいは23G手術システムであっても、ひとたび増殖組織が硝子体基底部の網膜・毛様体に強く接着してしまえば切

開することはむずかしい(図1d)。したがって、水晶体後面と硝子体基底部の硝子体線維構築を除去できる図1a, bの時期に手術を行わなければならない。

■ 早期硝子体手術を行うにあたっての留意点

II型/aggressive posterior ROPは急速に進行し、1~2週間で網膜全剥離に至るので、手術のできる施設への移送や準備も含めて、タイミングを早めにとるのが重要である。手術自体にも時間制限があり、超あるいは極小低出生体重児はストレス障害に陥りやすいので可及的速やかに行う必要がある。

この早期硝子体手術は前もって十分な光凝固が行われていることが前提である。II型/aggressive posterior ROPは有血管領域内にも広汎な虚血部位があるので、通常より3~5列後方まで踏み込んで凝固を行わなければならない。不足していると、残存硝子体に沿って再増殖が起こるので、復位率や視力予後は悪くなる。

ROPの早期手術は、かなり体重が少ない時期に行われるので、全身状態が移送や麻酔に耐えられるかも、適応の大きな条件になる。したがって、移送が可能であり実際に手術適応であるのかについては、紹介元と紹介先の眼科、新生児科、麻酔科の間で、前もって十分に情報交換して検討する必要がある。

ワークショップ2 2次がん

石田也寸志¹⁾, 柳澤 隆昭²⁾

小児がんの長期生存者(小児がん経験者, Childhood Cancer Survivors)が増加するに伴い, 治療終了後における晩期合併症や2次がんが大きな問題になってきており, 本ワークショップでは小児がん経験者の治療終了後の問題に関して発表と議論が行われた。

WS2-1 全身放射線照射を併用した大量化学療法後の進行性神経芽腫患者の晩期障害 (日本大学小児科 七野浩之他)

進行性神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法±全身放射線照射+造血幹細胞救済療法を施行した患者の晩期障害を検討した。移植後2年以上経過している6人のうち, 慢性上顎洞炎4人, 低身長4人 (GH 補充療法3人), 甲状腺機能低下症5人 (3人補充療法), 性腺機能低下症1人, 感音性難聴を6人, 白内障を2人, 腎機能障害を3人, 発毛障害(1人は重症)を6人に認めた。進行神経芽腫の治療には, 骨髄破壊的造血幹細胞移植が必要になることが多いものの, 今回の発表で移植後は晩期合併症も多彩で頻度も高く, 重篤なものも少なくないため, 将来的には晩期障害の少ない画期的な治療の出現が待たれるところである。

WS2-2 ウイルムス腫瘍発症時に尿異常なく, 治療終了後に腎不全を来した Drash 症候群の1例 (原町赤十字病院小児科 設楽利二他)

ウイルス腫瘍発症時6歳の女児で, JWITsのEE-4Aによる治療中に両側肺転移が出現し, 化学療法と全肺照射を施行し再度寛解となる。再発治療終了後に蛋白尿出現し, 約5年後にはBUNの上昇が高度となり, 血液透析, 腹膜透析施行の

のち母親からの腎移植を施行した。遺伝子解析にてWTI遺伝子の変異が認められたことから臨床所見とあわせDrash症候群と診断した。

WS2-3 横紋筋肉腫を2度発症したLi-Fraumeni症候群の一例 (埼玉県立がんセンター 菅原和華他)

患者は1歳時に左眼窩横紋筋肉腫を発症し化学療法と放射線療法で治癒したが, 20年後に右胸壁横紋筋肉腫を発症した。2回目の腫瘍発生時に患者末梢血と胸水, 腫瘍組織のTP53遺伝子解析を行いLi-Fraumeni症候群(LFS)と診断した。本症例は横紋筋肉腫を2度発症したが, 多発がんとしての第2腫瘍と考えている。LFSは2次がんや多重がん, 多発がんが多く, 本例のように長期経過後の発症もある。

以上の2演題は, 治療成績の向上につれて今後は基礎疾患を有する小児がん治癒症例が増えてくることも予想され, 基礎疾患特有の問題の出現を含めて長期フォローには基礎疾患の有無の特定など特別な配慮が必要であることが示唆される報告であった。

WS2-4 造血器腫瘍の治療における輸血と鉄過剰の検討 (日本医科大学小児科 山西未穂他)

晩期障害として鉄過剰の問題に着目し, 造血器腫瘍における赤血球輸血の量と鉄動態について検討した。対象はALL13例, AML2例, NHL4例の計19例(強化療法終了後から3年まで)が経時的に観察され, 20単位以上MAP血を輸血した6例中4例は強化療法または全治療終了時の血清フェリチンが1000ng/ml以上であった。うち3例では強化療法または全治療終了後1年時に血清フェリチンが500ng/ml以上あり, これらの症例における輸血量は48単位, 89単位,

1) 愛媛大学医学部小児科

2) 東京慈恵会医科大学小児科

91 単位と高容量であった。この 3 例中 1 例で治療終了 4 年後に肝生検で肝へモジデローシスと診断された。治療終了後 3 年以上経過した ALL 43 例, AML 12 例, NHL 9 例計 64 例では、血清フェリチンは男子 144 ± 339 ng/ml, 女子 52 ± 119 ng/ml と有意に上昇、特に 50 単位以上の輸血をした 5 例では全例血清フェリチンが 200 ng/ml 以上であった。しかし 1 例を除いて肝機能に異常はなかった。50 単位以上の赤血球輸血では、血清フェリチンが長期間にわたり高値になり、臓器への鉄沈着の可能性もある。今後こういう症例の長期フォローをしていくことで、積極的に除鉄療法などを考慮すべき症例も明らかになるのではないかと考えられた。

WS2-5 交感神経幹原発腫瘍の切除後に四肢の成長差がみられた症例の検討 (大阪市立総合医療センター小児外科 東孝他)

同施設で過去 13 年に交感神経幹原発腫瘍の切除をうけた 28 例のうち、術後に四肢の成長差を認めた 5 例についての報告を行った。いずれも術後 2 年までの間に患肢側の乾燥、冷汗、蒼白などの症状を示しており、腫瘍切除による交感神経幹の損傷によって、自律神経支配が攪乱され、長期的には血流障害によって成長障害が生じる可能性を示唆された。

WS2-6 小児がん治療後に糖尿病を発症した 5 症例 (国立病院機構名古屋医療センター小児科 前田尚子他)

小児がん治療後に糖尿病を発症した 5 例の患者についての検討を報告した。このうち 3 例は、造血幹細胞移植に TBI を用いられた白血病例であり、他の 1 例も化学療法と併用して全腹照射を施行されたパーキットリンパ腫例であり、放射線照射が糖尿病発症の誘因と考えられ、こうしたリスクを考慮したフォローアップ体制が必要であること述べられた。

WS2-7 小児腫瘍性疾患治療後患者における長期 QOL の現状 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学 三善陽子他)

同科において治療をうけ 2 ~ 29 年経過した小児血液腫瘍・固形腫瘍・脳腫瘍患者 78 名につい

て、治療内容と晩期障害の関連を後方視的に検討した結果を示した。いずれの腫瘍においても成長障害・甲状腺機能低下症などの内分泌障害に加え、特に脳腫瘍患者では、視機能異常、運動機能の異常など多種類の問題点をもっていることが明らかにされ、こうした晩期障害の予測の上にフォローアップ体制を作りあげる必要性を明らかにされた。**WS2-8 小児がん長期フォローアップの問題点—成人医療への移行は可能か?** (愛媛大学大学院研究科小児医学 石田也寸志他)

2005 年 4 月日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)内に設置された長期フォローアップ(LTFU)委員会の活動と、そこから明らかにされたわが国における長期フォローアップの問題点、特に小児がん経験者の晩期障害に対する成人医療への移行の問題について述べた。小児がん経験者は、成人後も晩期障害に対する医療的ケアを必要とするが、多くは小児医療の枠を超えており成人診療医による診療体制への円滑な移行が必要である。しかし、小児がん患者に対する保護者の過保護、保護者の小児医療への依存心を持ち続けることなどから、小児がん経験者自身が、晩期障害の危険性を正確に認識して自己管理を行うことは困難な場合が多い。一方、小児科医の患者離れが悪いことも移行の妨げとなっている。成人診療医の側では、晩期障害の問題に対する無関心・知識不足といった問題があり、専門分化していることの多い成人診療医が、小児がん経験者の総合的・全人的診療の必要性を満たさないといった問題がある。小児科医および成人診療科医の上記の状況の改善のためには、LTFU システムとしてシステム化していくことが必要であり有用であると考えられる。

以上の発表を通じて、今後は小児がんの臨床研究基盤がいっそう整備されるとともに、本邦でも小児がん経験者の治療終了後における晩期合併症や 2 次がんの実態が明らかにされることが望まれ、将来的には治療終了後の QOL の視点から治療内容を議論し改良していく重要性を痛感した。

小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討

森口 直彦*^{1,2}, 石田也寸志*², 加藤 剛二*², 鬼頭 敏幸*², 篠田 邦大*²,
水江 伸夫*², 西村真一郎*², 中畑 龍俊*²

*¹ 近畿大学医学部堺病院小児科, *² 支持療法小委員会小児白血病研究会 (JACLS)

Infectious Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia during Chemotherapy

Naohiko MORIGUCHI,*^{1,2} Yasushi ISHIDA,*² Kouji KATO,*² Toshiyuki KITOH,*² Kunihiro SHINODA,*²
Nobuo MIZUE,*² Shinichirou NISHIMURA*² and Tatsutoshi NAKAHATA*²

*¹ Department of Pediatrics, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine

*² Supportive Care Committee in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) Group

Abstract We analyzed the complications of severe infectious episodes in 223 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who were treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 protocol from June 2003 to May 2004. Sixty-two cases were complicated with bacterial or fungal infections. In 49 of these patients, infectious episodes occurred during neutropenia (<500/ μ l of peripheral neutrophil counts). Among causes of infection in the neutropenic patients, gram-negative bacteria accounted for 32.7%, gram-positive bacteria for 59.2%, and fungi for 8.2%. In the patients with complications of bacterial infections of gram-positive or gram-negative pathogens, infectious symptoms disappeared with initial empirical antibiotic therapy. On the other hand, the lesions of fungal infections in three children (two systemic *Candidiasis* and one *Aspergillus pneumoniae*) did not disappear despite antifungal therapy, so the ALL-02 protocol was discontinued in these patients. In the treatment of ALL, it seemed that prevention and the treatment management of fungal infections were important as well as broad spectrum antibiotic empirical therapy.

要 旨 小児白血病研究会 (JACLS) ALL-02 のプロトコール治療における重症感染症の発生状況を検討した。2003年6月から2004年5月までの1年間の急性リンパ性白血病 (ALL) 登録症例数は223例で、62症例の感染症の報告があり、このうち49症例は末梢血好中球500/ μ l未満で感染症をきたしていた。好中球減少時の感染症の起炎菌では、グラム陰性菌が32.7%、グラム陽性菌は59.2%で、真菌は8.2%であった。グラム陽性菌、グラム陰性菌の敗血症では、すべての症例が初期の抗菌剤に反応して軽快治癒していたが、好中球減少時の真菌感染では治療抵抗例があり、このうち全身性 *Candida* 症をきたした2症例、*Aspergillus* の1例で病変が消失せず、これらの3症例ではALL-02プロトコール治療は中止になった。ALL治療での発熱に対しては、低頻度ながら難治性の深在性真菌症がみられることより、広域の抗生剤による empirical therapy とともに、真菌に対する予防と治療管理が重要と思われた。

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infectious complication, bacteremia, fungal infection

I. はじめに

小児白血病の治療は、近年寛解導入、強化療法が強化される中で予後の改善が図られてきたが、一方で治療に伴う好中球減少期間の遷延、免疫機能の低下により、重症感染症の合併の危険に常にさらされるようになった。わが国では小児急性リンパ性白血病 (ALL) 臨床試験において今までデータ管理が不十分であったため、治療中

2006年5月22日受付, 2006年9月25日受理
別刷請求先: 〒590-0132 堺市南区原山台 2-7-1 近
畿大学医学部堺病院小児科 森口直彦
Reprint requests to Naohiko Moriguchi, Department of
Pediatrics, Sakai Hospital, Kinki University School of
Medicine, 2-7-1, Harayamadai, Sakai, 590-0132 Japan

の重症感染症発生に関する信頼できるデータが存在しない。小児白血病研究会 (JACLS) では、ALL-02 プロトコールを施行するにあたって、治療中に重症感染症をきたした症例が発生した時には、それぞれの施設から感染症・血液培養陽性症例詳細調査票を日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) データセンターに送付し、その内容を報告している。今回、2003年6月から1年間に届けられた起炎菌の判明した重症感染症の調査票について検討した。

II. 対象と方法

対象は、JACLS の ALL-02 (SR: standard risk, HR: high risk, ER: extremely high risk, T: T-cell, F: failure) プロトコール治療施行中の患者で、プロトコール治療開始後発熱し、血液培養で起炎菌が判明するか、真菌の場合は血液から真菌が培養されるか、血中の真菌特異抗原の上昇とともに画像診断で原因真菌が推定できるもの (血中 β -D グルカンの上昇とともに血中マンナン抗原やガラクトマンナン抗原などの各真菌特異抗原の上昇がみられ、腹部 CT で多発性の low density area や胸部 CT で空洞形成がみられて原因真菌の特定が可能であったもの) とした。調査票は、治療プロトコール、感染症発症日と解熱日、感染症名、病原体と検出部位、発症時の好中球、好中球減少の期間、発症前の個室・laminar air flow の有無、血中 β -D グルカン値、予防的抗菌薬と治療的抗菌薬の内容、転帰などについて報告された。感染症発症時の 2003年6月1日から2004年5月31日までの1年間に感染症状を発症したものとした。この間の ALL 登録症例数は 223 例 (SR 66 例, HR 96 例, ER 19 例, T 22 例, F 20 例) で、62 症例 (27.8%) の感染症の調査票の報告があり、このうち末梢血好中球 $500/\mu\text{l}$ 未満の好中球減少期に感染症をきたした症例は 49 例であった。今回、この好中球減少期に重症感染症をきたした症例について、感染症の起炎菌、症状、発症時期、予後を検討した。

III. 結 果

好中球減少期に重症感染症をきたした症例 49 症例の化学療法の内訳は、寛解導入療法 40 例、強化療法 9 例で、ALL-02 の1年間の全登録症例の 22.0% を占めていた。好中球 $500/\mu\text{l}$ 未満での感染症の起炎菌では、グラム陰性菌が 16 例 (全体の 32.7%) で、*P. aeruginosa* を含む *Pseudomonas* 属が 7 例、*E. coli* が 3 例を占めていた。グラム陽性菌は 29 例 (59.2%) で、 *α -streptococcus* が 16 例、*Staphylococcus aureus*, *epidermidis* を併せて 9 例で、2 例では *Streptococcus* と *Staphylococcus* の 2 種類の

菌が血液培養で同時に検出されていた。真菌は 4 例 (8.2%) で、*Candida* が 2 例、*Aspergillus* が 1 例、*Trichosporon* が 1 例であった (Table 1)。

細菌感染では 2 例が肛門周囲炎を合併し、この 2 例はいずれも *Pseudomonas aeruginosa* が原因菌であった。肺病変が *Aspergillus* の 1 例でみられ、*Candida* の 2 例はいずれも全身臓器に多発性病変を形成していた。

ALL-02 プロトコール (SR, HR, ER) の各寛解導入療法中の感染症の発症時期を検討したところ、本プロトコールでは prednisolone 投与後 day8 で三者髄注と多剤併用抗がん剤、1 週間の dexamethasone が開始されるが、いずれのプロトコール治療でも感染症の発症は day15 から day22 に集中していた (Fig. 1)。起炎菌による発症時期の違いはみられなかった。

好中球減少時の感染症をきたした 49 症例について、発熱時の empirical therapy を検討したところ、カルバペネム単独か、カルバペネムにペニシリン系、セフェム系、あるいはテトラサイクリン系などの抗菌剤を併用していた症例が、全体の約 7 割を占めていた (Fig. 2)。

好中球減少時の感染症をきたした 49 症例の感染症の予後としては、細菌感染症の 45 例ではいずれも好中球回復後感染症は軽快し、ALL-02 プロトコール治療の継続が可能であった。しかし、真菌感染症では、*Candida* の 2 例、*Aspergillus* の 1 例で病変が消失せず、これらの 3 症例では ALL-02 プロトコール治療は中止になった。

好中球減少時に真菌感染症をきたした 4 症例について、予防・治療の状況を Table 2 に示した。いずれの症例も感染症発症前に laminar air flow が装着されていた。*Trichosporon asahi* の症例では、amphotericin-B (AMPH-B) が感染症発症前に予防的に経口、吸入使用されていた。発症後 fluconazole (FLCZ) の静注に変更され軽快した。全身性 *Candida* 症の 2 例は予防的 AMPH-B の経口投与が行われ、治療には FLCZ (10 mg/kg/日) が使用されていた。*Aspergillus* の 1 例は予防では AMPH-B の経口と FLCZ の点滴静注が行われ、発症後の治療として micafungin が使用されていた。これら全身性 *Candida* 症の 2 例、*Aspergillus* の 1 例では、いずれも抗真菌剤治療による治療に難渋し、1 カ月以内の治療再開ができなかったため、規定によりプロトコール治療が中止された。なお、*Candida* 症の 1 例は死亡した (Table 2)。

IV. 考 察

急性白血病を中心とする小児腫瘍性疾患では、疾患自体が易感染性であるうえに、化学療法の影響が重なるために強い免疫不全状態にあり¹⁾、とくに化学療法を開始

Table 1 Pathogens causing bacterial or fungal infections encountered in ALL patients with neutropenia

Pathogens	No. of patients (%)
Gram-negative bacteria	16 (32.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6: bacteremia 2 cases were complicated with perianal abscess or vaginitis
<i>Pseudomonas sp.</i>	1: bacteremia
<i>Escherichia coli</i>	3: bacteremia
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1: bacteremia
<i>Stenotrophomonas</i>	1: bacteremia
<i>Sphingomonas</i>	1: bacteremia
<i>Acinetobacter</i>	1: bacteremia
<i>Capnocytophaga</i>	1: bacteremia
<i>Fusabacterium</i>	1: bacteremia
Gram-positive bacteria	29 (59.2%)
α -streptococcus	16: bacteremia
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1: bacteremia
<i>Staphylococcus aureus</i>	3: bacteremia
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6: bacteremia
<i>Bacillus sp.</i>	1: bacteremia
α -streptococcus + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2: bacteremia
Fungus	4 (8.2%)
<i>Candida</i>	2: systemic Candidiasis
<i>Aspergillus</i>	1: pulmonary aspergillosis
<i>Tricosporon</i>	1: fungemia
Total	49

した後の早期の治療関連死では、感染症が主要な死亡原因になっている^{2,3)}。このため、細菌、真菌感染症に対する予防と治療は臨床的に重要な課題である。今回、私たちは、JACLS ALL-02 プロトコール治療中、とくに好中球減少時の重症細菌、真菌感染症の評価を行った。

起炎菌については、 α -streptococcus, *Staphylococcus* を中心とするグラム陽性菌が全体の 59.2%で、グラム陰性菌は 32.7%であった。化学療法中に菌血症、敗血症を発症した症例の起炎菌について検討したこれまでの報告では、1980年代までは緑膿菌を中心とするグラム陰性桿菌が過半数を占めていたが、1990年代からグラム陽性球菌が優位に立っているというものが多い^{4,5)}。今回の私たちの検討でも同様の傾向がみられたが、この1980年代から1990年代の起炎菌の変化の理由としては、重篤な粘膜障害と長期の好中球減少を伴う aggressive な化学療法、MRSA などの抗生物質耐性菌の蔓延、H₂拮抗潰瘍薬の使用、中心静脈カテーテルの長期の使用、予防的な抗生物質投与などが考えられている^{1,5,6)}。

好中球減少時に感染症をきたした例は、ALL-02 プロトコール登録症例 223 例中 49 例 (22.0%)、寛解導入中の感染発症は 36 例 (16.1%) の頻度で、他の ALL の報

告^{5,7)} に比べてとくに多い傾向はみられなかった。寛解導入中の感染症発症時期としては、SR, HR, ER いずれのプロトコールでも、day15 から 22 に多くみられた。本プロトコールでは、ALL 発症後、1 週間 prednisolone を投与し、day8 から dexamethasone, vincristin, THP-adriamycin (HR, ER プロトコールではさらに cyclophosphamide) の全身投与、髄注を開始し、day15 から L-asparaginase の投与を始めた。すなわち、day15 から 22 は、dexamethasone の投与が終了し、vincristin, THP-adriamycin、髄注の影響による骨髄抑制がもっとも強くみられる時期であり、さらに、化学療法による口腔内、消化管の粘膜障害も出現することもあることが、この時期に重症感染症が多くみられた原因と推測された。これらの結果を受けて、JACLS では 2006 年 4 月から THP-adriamycin の減量を行った。

今回、好中球減少時に発熱し、起炎菌の判明した 49 症例のうち、細菌感染症の 45 症例については、empirical therapy、あるいは第 2 選択の抗菌剤による併用療法が奏効し、プロトコール治療から離脱した症例はみられなかった。Empirical therapy としては、70%近くがカルバペネム系抗菌剤の単独、または他剤との併用、約 20

