

Table 2 Cases with severe fungal infections

Case	ALL-protocol	Lesion	Antifungal drugs for prophylaxis	Initial therapy	Outcome
<i>Candida albicans</i>	SR-02 induction	Skin, lung, liver, spleen	AMPH (po)	FLCZ (DIV)	Dead
<i>Candida albicans</i>	ER-02 induction	Lung, liver, spleen	AMPH (po)	FLCZ (DIV)	ALL-protocol discontinued
<i>Aspergillus</i>	HR-02 induction	Lung	AMPH (po) + FLCZ (DIV)	MCFG (DIV)	ALL-protocol discontinued
<i>Trichosporon asahi</i>	F-02 re-induction	Fungemia	AMPH (po + inhalation)	FLCZ (DIV)	Cured

AMPH: amphotericin B, FLCZ: fluconazole, MCFG: micafungin.

われていると思われた。

一方、真菌感染症については、全身 *Candida* 症の 2 例、肺 *Aspergillus* の 1 例では、抗真菌剤の投与にもかかわらず、感染症が改善せず、いずれもプロトコール治療が中止され、1 例は死亡した。Rubnits ら<sup>3)</sup> は、1984 年から 1999 年の間に加療された ALL 1,011 例のうち、寛解導入相で早期死亡した 13 例中 8 例を真菌感染が占めていたことを報告している。通常、*Candida* などの酵母様真菌は、腸管内でコロニーを形成している内因性の *Candida* 属の播種によって引き起こされることが多く、*Aspergillus* などのカビ様真菌では真菌胞子の経気道的吸入によることが多いといわれている<sup>9)</sup>。このため、これまでは酵母様真菌については非吸収性抗真菌薬の経口投与が、*Aspergillus* については、とくに移植患者では環境保全 [HEPA (high efficiency particulate air) フィルター、laminar air flow の設置など] が感染予防として行われてきた<sup>10)</sup>。しかし、非吸収性抗真菌薬である AMPH-B の好中球減少患者への経口予防投与は、局所粘膜でのコロニー形成（おもに *Candida*）を減らし、表在性の真菌感染の頻度を減少させるが、全身性真菌感染症を予防することは実証されていない<sup>11)</sup>。今回、重症真菌感染症をきたした症例のうち、肺 *Aspergillus* 症例を除く、*Trichosporon asahi* 血症の 1 例と全身 *Candida* 症 2 例で真菌予防として、AMPH-B の経口投与が行われていた。このことは、非吸収性抗真菌剤の経口投与が、*Candida* をはじめとする酵母様真菌の深在感染の予防には不十分である可能性を示すものと考えられた。

最近、成人の同種移植例や急性白血病患者を対象とした検討で、FLCZ 400 mg/日の予防経口投与が、侵襲性 *Candida* 症の軽減に有効であるということが報告されている<sup>8,11,12)</sup>。*Candida* 属のうち、*C. krusei* や *C. glabrata* は FLCZ に対する感受性が低いことが知られているが<sup>9)</sup>、*Candida* 深在性感染症の中では *C. albicans* などの FLCZ

感受性菌の頻度がなおも高いこと<sup>13,14)</sup>、深在性真菌感染症の早期診断が困難である<sup>10)</sup> ことを考慮すると、小児の悪性腫瘍の好中球減少時の *Candida* の全身感染症の予防として、FLCZ の投与が必要と考えられた。一方、肺 *Aspergillus* 症の症例については、AMPH-B の経口投与とともに FLCZ の点滴静注が行われ、laminar air flow が設置されていたが発症を予防できなかった。FLCZ は *Aspergillus* などの糸状菌に対しては効果がないが<sup>9,14)</sup>、環境保全も行われていたにもかかわらず肺 *Aspergillus* 症が発症したことは、これらの予防処置の限界を示していると思われる。FLCZ 以外の抗真菌剤では、itraconazol は *Aspergillus* 症に有効といわれているが<sup>14,15)</sup>、カプセルは吸収が不安定で溶液製剤（日本では未市販）を推奨する意見が多く<sup>11,15)</sup>、日本で市販されているカプセル製剤での真菌予防についてはエビデンスが乏しい。今後は micafungin などを含む新たな深在性真菌症の予防方法が検討される必要があると思われた。

今回の検討の結果から、ALL 治療中の感染症のうち、細菌感染症についてはカルバペネム系抗生物質を中心とした empirical therapy で軽快していた。しかし、真菌感染症では、いったん臓器に病変を形成した 3 症例については、各種抗真菌剤の投与を行っても改善がみられず、ALL の治療の続行が困難になり、このうち 1 例では死亡例もみられた。今後、ALL の治療にあたっては、長期の好中球減少が予想される際には、HEPA フィルター、laminar air flow の設置などの環境整備、FLCZ の予防投与などの真菌に対する厳重な予防管理が重要と思われた。

最後に、多忙な臨床のなかでご報告いただいた JACLS ALL-02 試験参加施設の先生方および JPLSG データセンターの方々に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第 46 回日本小児血液学会 (2004 年 11 月、京都) で発表した。

## 引用文献

- 1) 手島博文, 笹田昌孝: 血液疾患合併菌血症の病理・病態. 血液疾患合併感染症 (正岡徹編), 最新医学社 大阪 2002, 28-35
- 2) Christensen MS, Heyman M, Mottonen M, et al: Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* **131**: 50-58, 2005
- 3) Rubnits JE, Lensing S, Zhou Y, et al: Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. *Cancer* **101**: 1677-1684, 2004
- 4) Zinner SH: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* **29**: 490-494, 1999
- 5) Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, et al: Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* Nov 4; Epub ahead of print, 2005
- 6) 辰巳陽一, 金丸昭久: 白血病治療中の感染症原因菌. *血液フロンティア* **15**: 923-933, 2005
- 7) Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, et al: Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: A 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* **41**: 1439-1445, 2005
- 8) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 guidelines for the use antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **34**: 730-751, 2002
- 9) 山口英世: 主な深在性真菌症. 病原真菌と真菌症, 山口英世著 第2版 南山堂 東京 2003, 125-169
- 10) Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG: Infectious complications in pediatric cancer patients. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo PA ed Fourth ed Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2002, 1239-1284
- 11) Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M: Evidence-based assessment primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood* **101**: 3365-3372, 2003
- 12) Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al: Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: Benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* **28**: 331-340, 1999
- 13) 小栗豊子: カンジダの疫学. *臨床と微生物* **28**: 155-160, 2001
- 14) Martino R, Subira M: Invasive fungal infections in hematology: New trends. *Ann Hematol* **81**: 233-243, 2002
- 15) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, et al: A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* **105**: 901-911, 1999

原 著

## 小児がん長期フォローアップ調査報告

久留米大学小児科<sup>1)</sup>, 愛媛大学小児科<sup>2)</sup>, 愛知県心身障害者コロニー中央病院児童精神科<sup>3)</sup>, 新潟県立がんセンター小児科<sup>4)</sup>, 国立国際医療センター小児科<sup>5)</sup>, 日本医科大学小児科<sup>6)</sup>, 国立成育医療センター総合診療部<sup>7)</sup>, 長野県立こども病院血液腫瘍科<sup>8)</sup>, 東北大学小児科<sup>9)</sup>, あけぼの小児クリニック<sup>10)</sup>, 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター<sup>11)</sup>

大園 秀一<sup>1)</sup> 石田也寸志<sup>2)</sup> 栗山貴久子<sup>3)</sup> 浅見 恵子<sup>4)</sup>  
松下 竹次<sup>5)</sup> 前田 美穂<sup>6)</sup> 有瀧健太郎<sup>7)</sup> 石井栄三郎<sup>8)</sup>  
吉成みやこ<sup>9)</sup> 石本 浩市<sup>10)</sup> 堀部 敬三<sup>11)</sup>

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

### 要 旨

近年の小児がん治癒率向上の一方で、治療や原疾患に伴う合併症が長期に及んだり、治療終了後遠隔期に合併症を発症する症例が報告されている。このような小児がんの晩期合併症は今後増加してゆくものと考えられ、長期フォローの重要性は高まっている。2005年4月に結成されたJPLSG長期フォローアップ委員会は、初期の活動として全国的な現状を把握し、小児がん経験者の長期フォローのあり方を提言する目的で施設アンケートを行った。対象はJPLSG登録211施設で、そのうち145(68.7%)施設から回答を得た。施設の概要、長期フォローに当たる小児科の状況、コメディカルとの連携の体制、系統別に晩期合併症の経験の有無と、各合併症の診療体制、長期間受診のない症例への対応、患者が成人した後の診療体制、治療経過の総括方法や情報開示の現状、今後期待される長期フォローのあり方などを評価した。結果より各施設が限られた体制で多様な晩期合併症に対処している現状が浮き彫りとなった。今後委員会活動の方向性として、①患者が受けた個別の抗がん治療に応じたリスクベースケア(危険因子に基づく管理)の導入と指針作成、②治療や合併症の基本情報が共有できる「治療総括ひな型」の作成、③長期フォローアップセンターを土台としたネットワークの確立と一次診療医や患者家族への教育、④公費負担のあり方に関して国への提言などが示唆された。

キーワード：小児がん、長期フォローアップ、晩期合併症、キャリアオーバー、  
リスクベースケア(危険因子に基づく管理)

### はじめに

小児がん医療における治療終了後の長期フォローアップは、小児がんを克服したいいわゆる「経験者」たちの増加に伴いその重要性が増している。成長著しい小児期において化学療法を中心とした抗がん治療の与える影響を、治療が終了した後も医療者が追跡し、小児がん経験者が身体的・心理的・社会的な健康を保つことができるよう継続的に支援することが「真の治療」に欠かせない。治療後一定期間を経て発症するいわゆる「晩期合併症」は治療終了直後や数年以内に発症するものから数十年経過して顕在化するものまで発症時期が多様であり、また疾患も内分泌・循環器・呼吸器さらに二次がんをはじめとした身体的なものから進学・結婚・就職等心理社会的な分野まで幅広く及ぶ<sup>1)</sup>。

海外の大規模研究によると<sup>2)</sup>、18歳以上(平均26.6歳)の小児がん経験者において、全体の62.3%に1領域以上の健康上の問題が認められることが明らかにされた。わが国においてこれらの晩期合併症に対する長期フォローアップはほとんどが小児血液腫瘍専門医の外來診療で行われているが、担当する医師の知識や経験に依存する面が大きく、多様な合併症に対応するに当たり、施設や地域における格差が存在することも事実である。さらに、小児特定疾患の制度改正に伴い治療終了後5年経過した患者に対しての医療負担が増加したため、患者自身の受診動機を維持することも今後より困難になることが予測される。2005年4月に結成された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は、初期の活動として全国的な現状を把握し、小児がん経験者の長期フォローのあり方を提言する目的で施設アンケートを行った。

(平成18年11月9日受付)(平成19年5月15日受理)

別刷請求先：(〒830-0011) 久留米市旭町67番地

久留米大学小児科

大園 秀一

表1 各施設における小児血液専門医の数と長期フォローアップ患者数の関係

長期フォローアップ患者数	小児血液専門医の数 (N)				合計
	1人	2人	3人	4人以上	
5人未満	11	2	1	0	14
5～19人	25	20	4	0	49
20～49人	11	15	9	7	42
50人以上	10	5	9	14	38
合計	57	42	23	21	143

結果の数値は施設の数を表す。  
 $\chi^2 = 44.5, df = 9, p < 0.001$

対象及び方法

対象は JPLSG 登録の 211 施設である。2005 年 7 月 1 日～2005 年 7 月 31 日の調査期間に事務局が質問紙を郵送で各施設に配布し、郵送により質問紙を回収した。調査項目は JPLSG 長期フォローアップ委員会において検討・作成し、JPLSG 運営委員会で承認された質問紙（選択肢と自由記載の併用）を用いた。

調査項目は

①参加施設の概要（病院の規模、性質、勤務する小児科医の数、小児血液専門医の数、通院中の長期フォローアップ患者の数）

②参加施設におけるコメディカルの在籍率と利用率（各施設に「理学療法士」「臨床心理士」「ケースワーカー」「保育士」「チャイルドライフスペシャリスト」「言語療法士」が在籍しているか、入院・外来での利用率）

③晩期合併症の経験の現状（合併症を「循環器系」「呼吸器系」「消化器系」「内分泌系」「聴・視覚系」「腎・泌尿器系」「筋・骨格系」「皮膚・美容上の問題」「心理・精神」「口腔・発生」「二次がん」の系統に分け、各施設での経験の有無、具体的な疾患、合併症の診療担当者について質問）

④長期フォローアップ診療における各施設の現状と方針（患者が成人したあとのフォロー体制の現状、2年以上受診がない患者への対応、長期フォローを行う期間と診療場所の方針；回答者を含めた施設全体の方針を問い、複数回答を許容した）

⑤医療者間、患者家族に対する医療情報取扱の現状（治療総括作成の有無、患者家族への総括開示状況）

⑥今後期待される長期フォローアップのあり方と小児特定疾患制度改定への認識

以上の6項目で構成されている。

結果

1. 参加施設の概要

JPLSG 登録 211 施設中 145 施設 (68.7%) から有効回

答を得た。病院の規模は 1,000 床以上 13%、600～999 床 47%、300～599 床 33%、300 床未満 6%。病院の性質は大学病院 51%、国公立病院 19%、民間病院 13%、こども病院 8%、赤十字病院 7%、がんセンター 3%（「国立がんセンター」など性質の重複する病院はそれぞれに加算した）であった。各施設に勤務する小児科医の人数は 10 人以上 63%、5～9 人 28%、2～4 人 9% で、小児血液を専門とする医師の数は 4 人以上 15%、3 人 16%、2 人 29%、1 人 39% であった。血液腫瘍疾患が大病院で診療されており、その中で専門医が 2 人以下の施設が 7 割弱に及ぶことが判明した。また、各施設の小児血液専門医の数と長期フォローを行っている患者の概数対応表を表 1 に示す。 $\chi^2$ 検定 (df=9) により施設における専門医の数が多いほどフォローアップの患者が多い有意な傾向を示していた。一方で専門医が 1 人の施設でも 50 人以上の多数をフォローしている現状も明らかにされた。

2. 参加施設におけるコメディカルの在籍率と利用率  
 各施設におけるコメディカルスタッフの在籍率は、①理学療法士 (84%)、②ケースワーカー (68%)、③臨床心理士 (53%)、④保育士 (37%)、⑤言語療法士 (26%)、⑥チャイルドライフスペシャリスト (3%) であり、「どのコメディカルもない」施設も 4% 認められた。またコメディカルの入院診療での週 1 回以上利用する率は、①保育士 (77%)、②臨床心理士 (60%)、③チャイルドライフスペシャリスト (60%)、④ケースワーカー (59%)、⑤理学療法士 (41%) の順であった。外来診療での週 1 回以上の利用率は、①ケースワーカー (48%)、②臨床心理士 (45%)、③理学療法士 (21%)、④言語療法士 (10%) であった。またコメディカルが存在しても利用しない施設は入院で 13%、外来で 30% 認められた。また、自由記載で「外来で看護師」という施設も認められた。

3. 晩期合併症経験の現状

系統別の晩期合併症とその経験を有する施設の割合、系統別に経験した疾患の頻度上位 2 つずつを図 1

に示す。内分泌系統の合併症の経験が83%と最も高く、皮膚・美容系(64%)、心理・精神系(64%)と続いている。各系統の合併症を誰が診療するかについての質問では内分泌、循環器、腎・泌尿器系統では「小児血液以外の小児科専門医」が最も頻度が高く診療にあたっており、皮膚・美容上の問題、神経・精神系、視覚系、聴覚系、筋骨格系、呼吸器系、消化器系、二次がんでは「他科の専門医」が最も多く診療を担当していた。また、患者が成人以降二次がんを発症した場合の診療の中心は「他科へ転科」(56%)「症例による」(24%)「小児科が中心」(13%)「その他・経験がない」(7%)の順であった。

4. 長期フォローアップ診療における各施設の現状と方針

患者が成人したあとのフォローの中心となる診療科は「小児科が中心」(58%)「他科へ転科」(24%)「他科の医師と併診」(15%)の順で、2施設が「長期フォロー

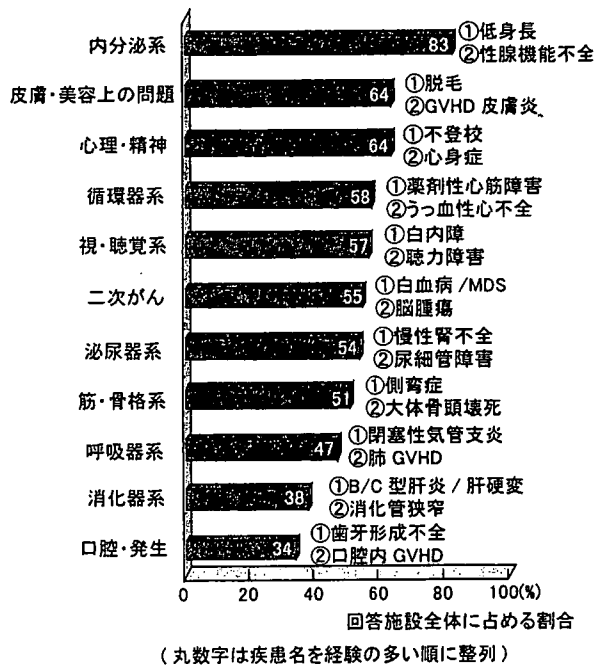


図1 各施設の系統別晩期合併症経験の割合

アップ外来」として小児科から独立した診療枠を有していた。

2年以上受診のないいわゆる「フォローもれ」の小児がん経験者の現状について、施設数を結果としてフォローしている全体の患者概数とフォローもれする患者概数の対応表を表2に示す。χ<sup>2</sup>検定 (df=9) では多くの患者を抱えている施設がより多いフォローもれを有意に経験していた。しかし一面では全体の6割近い施設がフォローもれ5名未満であり、多くの施設が小児がん経験者に対し確実な継続診療を行っていることが明らかになった。一旦フォローからもれた患者に対し、49.6%の施設が「積極的にこちらから連絡を取る」「症例により連絡する」と回答しているが、16%の施設は「何もしていない」と答えた。また、いったんドロップアウトした患者のその後の経過は約7割の施設が4名未満の把握にとどまり、接触のとりにくさが明らかとなった。

長期フォローアップ診療における参加施設の方針を図2に示した。基本的には患者家族が希望する限り継続してゆく施設が7割と最も多く、小児がん経験者がどんな状態であっても基本的にいつまでもフォローが必要と考えている施設も6%認められた。また、晩期合併症の状態や経験者の年齢、発病後経過年数に応じてフォローを終了するという意見も多く認められた。フォロー終了の目安となる期間の平均値は治療終了後8年(範囲5~10年)、年齢は20歳(範囲18~22歳)であった。

5. 医療者間、患者家族に対する医療情報取り扱いの現状

治療総括の施行状況について、全例に施行(29%)、症例により施行(33%)、疾患により施行(13%)、主治医任せ(14%)、全くしていない(11%)であった。患者家族への治療総括の開示状況については、必ず渡す(2%)、症例ごと(8%)、患者家族が希望したら(37%)、渡したことがない(53%)であった。また、治療総括に利用しているものは「入院症例要約」(88%)「コンピューターデータベース」(19%)「コンピュー

表2 フォローもれ患者の概数と長期フォローアップ患者概数の関係

長期フォローアップ患者数	2年間以上受診のない患者の数 (N)				合計
	5人未満	5~19人	20~49人	50人以上	
5人未満	12	0	0	0	12
5~19人	40	7	1	0	48
20~49人	14	25	2	1	42
50人以上	9	19	8	1	37
合計	75	51	11	2	139

結果の数値は施設の数を表す。  
χ<sup>2</sup> = 54.5, df = 9, p < 0.001

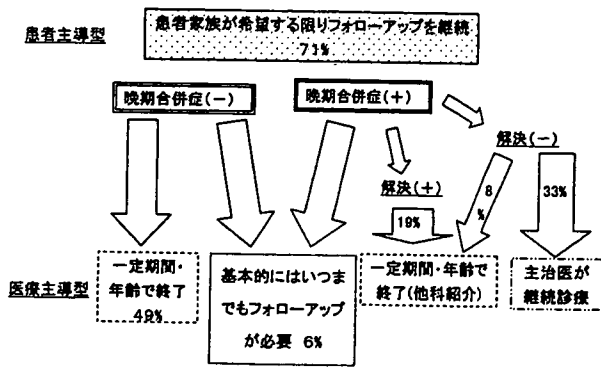


図2 長期フォローアップ診療における参加施設の方針  
 (率は144回答施設に占める割合。複数回答を許容したため、総計は100%を超える)

ター以外のデータベース」(5%)であった。

6. 今後期待される長期フォローアップのあり方と小児特定疾患制度改定への認識

選択式で複数回答可の文章を提示した。「個々の問題に対する相談所があれば十分」(50%)「長期フォローアップを専門とする施設が必要」(42%)「現状でよい」(14%)の順であった。その他自由記載で「院内での患者診療担当者をいかに役割調整し、他科との連携を保ってゆくかが重要」「院内では対処しきれない問題に対する専門家の必要性」などが挙げられた。

小児特定疾患制度改定への認識(複数回答可)においては「改定前と同じく無条件で20歳まで公費負担」(34%)「晚期合併症がある患者は20歳まで公費負担」(33%)「治療が必要な晚期障害がある患者は20歳まで公費負担」(24%)「国や地方自治体の財政事情を考えればやむを得ない」(16%)の順であった。

考 察

長期フォローの診療体制上の現状と課題

本研究ではわが国における小児がん長期フォローアップの現状について、診療の最前線にあたる施設に意識調査を行った。現時点で小児がんの長期フォローアップについての明確な指針はなく、各施設が多様な方法で取り組んでいることが明らかになった。今回調査対象となったフォローアップを行う病院の規模は大半が600床以上の比較的大規模な病院で、その半数以上が大学病院であった。JPLSG登録施設に対してのアンケートであるため、選択偏向の問題は避けられないが、高度に専門化されている施設で長期フォローがなされていることは間違いないと考えられる。一方人員体制の点では小児血液専門医が2人以下の施設が約7割に達し、その中でも50人以上の長期フォローの小児がん経験者を抱えている所も少なからず認められた。長期

フォローに移行した患者は年1~2回の受診で夏休み等長期休暇に集中して受診することが多いため、一人の患者に費やす診療時間には限度があり、小児腫瘍専門医はきめ細かなフォローアップの提供に苦慮しているものと思われる。

コメディカルとの連携については、近年のトータルケア概念の広がりを背景に確実に浸透していることが明らかとなった。入院診療では理学療法士、臨床心理士、保育士、ケースワーカーが在籍率・利用率が高い一方で、外来での利用率は比較的低く、ケースワーカーと臨床心理士が主に利用されていた。質問の設定上長期フォローアップに限定した利用に関しては不明であり、実際コメディカルが長期フォローに関わる現場は今回の結果より少ないものと推測する。この他今回の調査では選択肢としてあげなかったが、自由記載で数施設が回答していた看護師の役割も大きく、海外ではむしろ看護師が中心になって長期フォローを行っている施設も少なくない。Hinkleら<sup>3)</sup>は小児がん経験者の長期フォローを行う外来診療において、小児血液腫瘍専門医、小児ナースプラクティショナー(診断・処方ができる上級資格を有する看護師)、調整看護師、ソーシャルワーカー、連携教育職らでチームを構成している。わが国では石本ら<sup>4)</sup>がソーシャルワーカーとの連携を密に行いながら実際に長期フォローアップ外来を行っており、今後長期フォローに専門性の高いコメディカルの育成が重要な課題になると考える。

長期フォローにおいて取り扱われる疾患

晚期合併症の経験については、各施設が限られた資源の中で苦心しながら他の専門医や他科医と連携している現状が明らかにされた。比較的頻度の高い内分泌、循環器、腎・泌尿器系の合併症は院内の小児科専門医での診療が最も高かったが、その他の系統では他科や院外の専門医に紹介する割合が高かった。現在のわが国の病院事情を考慮すると、一つの病院で長期フォロー中の患者の問題がすべて解決するとは考えがたく、特に小児病院やがんセンターなどでは成人以降の通院や、産科や精神科などへの紹介が困難であるものと思われる。このため他の病院の医師や理解のある開業医とのネットワークを形成することも重要であると考える。

また二次がんはその発症年齢やがん種の多様性から、様々な場所で診療されていることが明らかとなった。一つの施設においても、二次がんは発症年齢と疾患で画一的に論じることはできないが、5年以上生存の小児がん経験者の死亡原因の第2位(1位は原疾患の再発)であるため<sup>5)</sup>、多様な二次がんに対応できるネットワーク作りが急務と考える。

### 長期フォローにおける施設方針のあり方について

今回の調査では各施設における長期フォローの方針についてもその多様性が明らかとなった。最も高い頻度の約7割の施設で認められたものは「患者家族が望む限りフォローを続ける」という方針で、次に多かったのは「晩期合併症がなければ一定の期間・年齢でフォローを終了」であった。前者はいわば「患者主導」で後者は「医療主導」の長期フォローと言える。GoldsbeyとAblin<sup>6)</sup>は長期フォローを行う体制について「患者主導」「一次診療医主導」「小児腫瘍専門医主導」「成人医療主導」の4つの様式を提示したが、今回の結果からわが国においては「患者主導」と「小児腫瘍専門医主導」の混成型であると言ってよい。それぞれの様式には長所短所があるが、小児腫瘍専門医主導においては、医師患者関係が確立しており、医師が晩期合併症に対応する専門的知識をもつ長所がある一方で、患者が成人する際に起こす問題への対処に困難をきたすことが指摘されている。

晩期合併症の有無による長期フォローの方針では、その内容と程度に依存するところが大きい。約3割の施設で合併症が解決しなければ小児科での診療を継続すると回答した。他科に主導を移行するか、一定年齢でフォロー終了とする施設に比べ高い割合であり、概して長期化する合併症は小児科医が成人後も含めて継続診療を行っているものと考えた。

質の高い長期フォローの成否には「成人医療への移行」が重要な要素であることは論を待たない。実際患者が成人したり、大学進学で転居したり、小児特定疾患の申請が切れるときなどの節目は小児科医によるフォローアップ終了の重要な転機と考えられる。ただ、アンケート結果で患者が成人した後のフォローの中心となる診療科は「小児科」が最も高かったことは、換言すれば成人医療への円滑な移行が困難である現状を意味している。また、長期フォローの終了の目安についての質問では「治療終了後平均で8年、年齢では平均20歳」という結果であった。この節目で患者がフォローを望まなかった場合にどうなるかについては、今回の調査で知ることはできないが、一定の患者がフォロー終了になるものと思われる。また小児科医が長期フォローの終了を宣告する前にフォローからもれる患者が少なからずおり、一度関係が離れると再度受診することが困難な現状も明らかとなった。

### 長期フォローの今後の方向性

これまで「晩期合併症の多様性」「成人期までキャリアオーバーする問題」「患者医療者関係を長期間維持する困難さ」の克服が質の高い長期フォローの実現の

ために重要であることが議論された。今後の方向性の参考になる提案を診療体制・施策の面から行いたい。

本調査では今後の長期フォローアップのあり方について、「個々の問題に対する相談所があれば十分」という回答が最多であった。これは、相談事業への強い要請を反映したもので、医療者自身が長期フォローに関する明確な基準を求めている事が背景の一つにあると推測される。わが国における長期フォローアップの指針作成はいくつか試みられているが、個々の疾患に対する特異的なフォローに関してはまだ作られていない。米国 Children's Oncology Group (COG) の長期フォローアップの分科会 (the Late Effects Committee) では、各患者の原疾患と投与された薬剤の種類と量に応じて予測される晩期合併症を予測して経過観察・治療を行うリスクベースケアを提唱しており<sup>7)</sup>、ホームページにおいても詳細な指針が掲載されている<sup>8)</sup>。多様な領域に及びがちな検査を少しでも減らし、患者の負担を軽減するためにも今後この概念は有用と思われる。

そしてこのリスクベースケアの実現のために欠かせない要素が治療内容の総括を行うことである。このことで、将来予測される合併症に関する検査計画を立てることができる他、患者に提供することで移動やフォロー中止後再受診の際にも役立つなど様々な点で利点があると予測される。ただ、調査の結果ではその重要性の認識は広がっているとは言いがたい状況である。この現状を打開するために石田は長期フォローアップ用の治療総括ひな型を提示している<sup>9)</sup>。現在 JPLSG 長期フォローアップ委員会において、実用に向けた施行を繰り返しており、臨床試験と平行して最小限の作業で総括が作成できるよう検討中である。

また今後は若年成人以降の医療受診行動に即したネットワーク作りも重要である。Oeffinger ら<sup>10)</sup>は18歳以上の小児がん経験者を対象とした研究を行い、原疾患に関連した医療機関の受診率は発病から年を追うごとに低下し、25~29年経過している者は28%しか受診をしていない現状を報告した。一方で同じ年月経過した患者たちの一般開業医 (General Physician) への受診率は60.6%と高く、今後は開業医が小児がんの長期フォローに関する認識を深める必要性を示唆している。一方で成人後も晩期合併症の影響で定期受診が必要な患者や、しばらく受診がなかった患者が突然晩期合併症を発症し医療機関受診が必要となった時の対処として、長期フォローアップを専門とするセンターを設置し、各施設からの相談に応じたり、実際の診療を行うことが解決法の一つと考える。「長期フォローアップのセンターが必要」という意見が今後の長期フォローのあり方について2番目に多かったことは、高い必要性を裏付けていると考える。

また施策面では教育が重要であり、これに関して Mertens ら<sup>11)</sup>は長期フォローの有識者17名に対してアンケート調査を行い、「概して一次診療医が小児がん経験者の晩期合併症の問題を十分理解していない」点と「小児がん経験者が将来自分の健康上に起こる合併症に無頓着で定期受診の必要性を認識していない」以上の2点が長期フォロー推進の障害になることを指摘している。この対策として一次診療医には教科書をはじめとした出版物や講演会活動で啓発を行い、患者教育においてはまず両親に長期フォローの必要性を認識してもらい、患者にはその年齢と理解できる基準に合わせて教育を行ってゆくことを推奨している。

わが国においては、小児慢性特定疾患の制度改定も経済的な側面から今後長期フォローに多大な影響を与える要素になると考える。アンケート結果からは「改定後の状態でも致し方ない」という意見は少数にとどまったことは、現場においても長期フォローの将来に対する危機感がにじみ出ている。今後はリスクベースの長期フォローの実現に向け、治療内容に応じた晩期合併症のフォローに関しては、投薬がなくても公費負担を申請できるよう国に働きかけてゆくことも必要であると考えられる。

謝辞 アンケートにご協力いただいた JPLSG 登録施設に深謝する。本研究は平成17年度厚生労働科学研究補助金(がん臨床研究事業)「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」の補助を受けた。

#### 文 献

- 1) Feig SA. Second malignant neoplasms after successful treatment of childhood cancers. *Blood Cells, Molecules, and Disease* 2001; 27: 662—666.
- 2) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572—1582.
- 3) Hinkle AS, Proukou C, French CA, et al. A clinic-based, comprehensive care model for studying late effects in long-term survivors of pediatric illnesses. *Pediatrics* 2004; 113: 1141—1145.
- 4) 石本浩市, 吉田雅子. 長期フォローアップ外来の構築に向けて 長期フォローアップ外来の実際. *日本小児血液学会雑誌* 2004; 18: 108—111.
- 5) 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* 2001; 19: 3163—3172.
- 6) Goldsby RE, Ablin AR. Surviving childhood cancer: now what? Controversies regarding long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 211—214.
- 7) 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* 2004; 22: 4979—4990.
- 8) [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org).
- 9) 石田也寸志. 長期フォローアップシステムの構築に向けて グループスタディの立場から. *日本小児血液学会雑誌* 2004; 18: 91—96.
- 10) Oeffinger KC, Mertens AC, Hudson MM, et al. Health care of young adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Fam Med* 2004; 2: 61—70.
- 11) Mertens AC, Cotter KL, Foster BM, 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—178.



## ランゲルハンス細胞組織球症の晩期障害と関連腫瘍

石田 也寸志

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学

Late Effects of Langerhans Cell Histiocytosis and Its Association with Malignancy

Yasushi ISHIDA

Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine

**Abstract** There is considerable variation in the incidence of the late effects after Langerhans cell histiocytosis (LCH), however, about half of the children with LCH (22-64%) have some late sequelae. The most common late effects are endocrinological problems including central diabetes insipidus (15-50%) and growth hormone deficiency (5-20%). Other common effects were skeletal defects in 15% (2.5-42%) of LCH, dental problems in 3-30%, hearing loss in 3-16%, and other central nervous system dysfunction including cognitive dysfunction and cerebellar involvement in 2-14%. Health-related quality of life was adversely affected in >50% of patients with multi-system LCH. The association of LCH and malignancy has been described in many reports before today. According to the Malignancy Registry of the Histiocytosis Society, 157 LCH-malignancy cases have been registered. Organ damage from LCH causes long term morbidity extending into adolescent and adult life. Carefully planned, multidisciplinary follow up is essential to ensure early recognition of problems with appropriate interventions to reduce the impact on patients' quality of life.

**要旨** ランゲルハンス細胞組織球症の晩期障害の頻度には報告により大きな差があるが、約半数(22~64%)の症例では何らかの晩期障害がみられる。晩期障害としてもっとも頻度が高いのは、尿崩症(15~50%)や成長ホルモン分泌障害(5~20%)を含む内分泌障害である。その他のものとしては、骨病変15%(2~42%)、歯牙異常(3~30%)、聴力障害(3~16%)、認知障害や小脳病変などを含む種々の中枢神経障害(2~14%)などがあげられる。健康関連 QOL は多臓器病変をもつ症例では 50%以上の症例で障害されている。これまでに、ランゲルハンス細胞組織球症と関連した腫瘍は多数報告され、Histiocytosis Society のがん登録には 157 症例が登録されている。ランゲルハンス細胞組織球症に起因する臓器障害は思春期から成人期まで長期間続く問題になることがあり、注意深く計画された包括的なフォローアップが必須であり、早期に問題を発見し、適切な介入を行うことにより、患児 QOL への悪影響を少なくすることが可能である。

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, late effects, endocrinological dysfunctions cancer, quality of life

## I. はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)は、細胞生物学的にはクローナルな細胞増殖であり、腫瘍性の性格をもっていることが証明された<sup>1)</sup>ものの、臨床的には大部分の症例で炎症性病変と境界の良性腫瘍的性格を示すことも知られている。LCHでは、視床下部・下垂体とい

う内分泌中枢に浸潤することがあることに加えて、全身の溶骨性病変を伴うことが多いことから、永久に残存する後遺症を伴うこともまれではなく、小児がんのように治療が奏効しないと致命的になる疾患の晩期障害とは違った意味で大きな問題である。

以前は致命的であった多臓器障害を伴うLCH(MM型)も、治療法の進歩によりほとんどの症例が救命されるようになった<sup>2)</sup>が、多彩な治療を施行したMM型ではかなり高率で晩期障害を伴う。SS型やSM型ではほとんど生命には関わらない疾患であるにもかかわらず、尿崩症を伴ったり、発症後の対応次第では骨病変によって永久的な身体障害を残すこともある。

別刷請求先：〒791-0295 東温市志津川 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 石田也寸志

Reprint requests to Yasushi Ishida, Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Touon, 791-0295 Japan

本稿では、LCHの治療終了後の晩期障害（後期合併症）と他のがんとの関係について記述する。

II. 晩期障害の種類と頻度 (表1)

これまでに報告された晩期障害に関するおもな文献を表1にまとめた<sup>8,10</sup>。注意点としては、それぞれの報告で対象症例の選択・フォローアップの期間・晩期障害と判定する評価法の違いなどが存在するため、正確な頻度を判断することが困難なことである。

晩期障害を有すると判断された症例は、全体の22~64%であり、約半数のLCH症例では何らかの晩期障害を残す可能性があり、その中でもっとも頻度が高かったのは、尿崩症、低身長（成長ホルモン分泌障害を含む）、骨病変を含む整形外科的障害、聴力障害、中枢神経障害・認知障害などである。

III. 内分泌障害 (表2)

LCHの内分泌障害に関しては、フランスのLCH研究グループが詳細な検討を行っている<sup>10</sup>。1983年から1993年までにLCHと診断された症例で、2001年の時点で解析可能であった589例を後方視的に検討し、18歳以前発症で何らかの内分泌障害を呈した148症例（5年および10年での累積内分泌障害率はそれぞれ22.7±1.8%、24.2±1.8%）を研究対象とした。148症例のフォローアップ期間の中央値は11.6年（0.3~31.7年）であり、そのうち145症例は視床下部・下垂体機能障害、甲状腺機能障害単独例が3症例であった。表2に示したように、尿崩症の発症は全部で141例認められたが、77例は尿崩症単独で、35例は成長ホルモン分泌障害を合併し、29例では複数の内分泌障害を伴っていた。尿崩症を有する症例での成長ホルモン分泌不全の統計学的合併率は5年で36.7%、10年で53.1%であった。成長ホルモン分泌障害は61例で認められ、中枢性甲状腺機能障害は23例であった。診断された年齢は尿崩症がもっとも早く、成長ホルモン分泌障害、甲状腺機能障害、副腎障害の順番であった。多変量解析による視床下部・下垂体障害の有意なリスク因子は、耳鼻科領域を含む頭蓋骨病変、気胸や胆管炎の合併であった（いずれも $p < 0.001$ ）<sup>10</sup>。

これまでの報告<sup>8,9,14,16</sup>をまとめると、LCHにおける尿崩症自体の頻度は15~50%と報告されているが、Hauptら<sup>10</sup>は詳細な内分泌的障害の検討を行い、尿崩症の蓄積発症率は26%と報告した。例外的に、治療により尿崩症が可逆的だった症例が報告されている<sup>17</sup>が、一般には不可逆的であり、一生DDAVPの補充が必要である。また治療初期に強力な化学療法を施行すると、尿崩症の

表1 これまでの晩期障害の報告（文献4にその後の報告を追加し改変）

著者 (出版年)	症例数	追跡期間 (年)	晩期障害 (%)	尿崩症 (%)	低身長 (%)	他の内分泌 (%)	整形外科 (%)	菌 (%)	肝臓 (%)	肺 (%)	聴力 (%)	中枢神経 (%)	認知障害 (%)	精神心理 (%)
Sims (1977) <sup>8)</sup>	29	不明	52	50	17	1.6	3			27	5	2	10	
Komp (1980) <sup>9)</sup>	60	>5	47	20	10		15			13	5	2	8	6
Ceci (1993) <sup>7)</sup>	90	不明	48	20	5		15	3				1		
Gadner (1994) <sup>8)</sup>	96	6	33	15	7	8	3	2	3	2	5	4		
French LCH (1996) <sup>9)</sup>	320	3.3	22	17	5	3	3	1	1	1	3	14		
Willis (1996) <sup>10)</sup>	71	8.1	64	25	20	16	42	30	2	8	16			
Braier (1999) <sup>11)</sup>	123	3	28	14	2		9	5	5	5	11		5	
Kusumakumary (2000) <sup>12)</sup>	41	7.1	29	17	19			15			5		7	
Haupt (2004) <sup>13)</sup>	182	8.8	52	24	9	10	20	7	0	4	13	4		
Bernstrand (2005) <sup>14)</sup>	40	16	42	15	10	10	35	7.5		11	2.5	10		
Amato (2006) <sup>15)</sup>	46	8.7	不明	22	11	4	不明	不明						

表 2 内分泌障害 (文献 9 を改変)

障害部位	症例数	診断時年齢中央値 (歳)	特徴
中枢性尿崩症	141	3.9 (1~33)	77 症例: 尿崩症単独 35 例; GH 欠損症合併 29 例: その他の内分泌障害合併
成長ホルモン分泌障害	61	7.7 (2.5~19.9)	4 例: 尿崩症合併なし
中枢性甲状腺機能障害	23	9.7 (2.5~19)	全例関係あり
原発性甲状腺機能障害	2		
甲状腺機能亢進症	1	不明	Greves 病
性ホルモン分泌障害	17	不明	全例関係あり
副腎ホルモン分泌障害	10	11.7 (2.5~17.8)	全例関係あり
汎下垂体機能障害	9	不明	

発症が減少できるとする報告もみられる<sup>19)</sup>が、十分に確立したエビデンスとは言い難い。なお尿崩症発生の危険因子は、多臓器病変、頭蓋骨病変 (とくに眼窩と頭蓋底病変) と報告されている<sup>19)</sup>。

成長ホルモン分泌障害による低身長は、尿崩症に次いで頻度の高い晩期障害である<sup>19)</sup>が、LCH による低身長は成長ホルモン分泌不全のみが原因ではなく、骨病変 (または骨に対する放射線治療) による直接的な影響、長期にわたるステロイドホルモン治療、LCH 自体による慢性炎症などの結果として起こることがある。われわれは、以前成長ホルモン分泌障害が治療初期の化学療法で可逆的であった症例を報告した<sup>20)</sup>。同様に、かつて尿崩症を合併している症例で、発症早期に視床下部下垂体に局所放射線照射すると尿崩症が改善するという報告も存在するが、現時点では局所照射の尿崩症改善効果は認められているとは言い難く、かえって下垂体機能障害を生じる危険性のほうが高いとされ、現在、尿崩症発症予防目的の放射線照射は推奨されていない。

#### IV. 整形外科的な問題 (骨病変)

LCH でもっとも障害される頻度が高いのは骨であり、成長期の小児に発生すると部位によっては永久的な障害を残すことがある。他の小児がんとは異なり、照射線量は少ないため、障害の多くは疾患そのものによることが多い。報告により後遺症を残す頻度は 2.5~42% と大きく異なる<sup>7,9,10,21)</sup>が、この違いは、対象症例・フォローアップ期間・評価法の違いに基づくものと考えられる。正確な骨後遺症の頻度は、成長が終了した思春期以降に行われるべきと考えられ、体系的な評価を行えばその頻度は比較的高く、顎骨病変のための歯牙発育障害、扁平椎のための側湾症、脚・腕長の軽度の左右非対称などもかなり多いものと予想される。

#### V. 肺障害 (呼吸機能)

成人では大きな問題とされている永久的な肺障害は、幸い小児では多くなく、頻度は 1~8% といわれている。成人では喫煙との関係が多く指摘されており、肺線維症や肺気腫などを起こし、肺移植の適応になった症例も存在する。喫煙は LCH の肺障害のもっとも大きな危険因子とされており、小児期 LCH の長期フォローでは禁煙の重要性を教育していく必要がある<sup>22)</sup>。

#### VI. 肝障害

まれではあるが、慢性的な肝障害の結果として硬化性胆管炎や肝硬変に至る症例が報告されており<sup>23)</sup>、肝移植の報告もある。急性白血病などに比較すると輸血の頻度は低いと考えられ、C 型肝炎の報告はほとんどないが、1992 年以前に輸血を施行した症例では注意が必要である。晩期障害としての肝病変と、治療として用いられる MTX や 6-MP との因果関係はよくわかっていない。

#### VII. 難聴・皮膚・歯

頭蓋骨病変の頻度をもっとも高いことから、おもに伝導障害によると考えられる難聴の頻度は 3~16% と報告されている。症例によっては、学習障害と判断され難聴に気づかれていないことがあると考えられる。補聴器など早期の対応により、言語獲得・学習障害を予防できる可能性もあり、頭蓋骨病変を有する症例では注意深いフォローアップが必要である<sup>7,8,11,24)</sup>。乳幼児期の皮膚病変が、瘢痕を残すことがあるといわれており、黄色腫様の病変がみられることがある<sup>25)</sup>。歯牙の問題についても十分な検討がなされておらず、大きな問題である。

#### VIII. 神経学的障害・認知障害

最近、LCH の長期フォローアップ過程における中枢

表3 LCHとがん(白血病・固形腫瘍)の合併報告(文献4を改変)

病型	LCH 発症年齢 18 歳未満				LCH 発症年齢 18 歳以上			
	LCH 先行	同時期	がん先行	小計	LCH 先行	同時期	がん先行	小計
ALL	T-ALL	3		6				9
	B-ALL	2		3			1	5
	不明	1		1				2
AML	FAB M1	4						4
	FAB M2	2				1		2
	FAB M3	9						9
	FAB M4	2	1			2		3
	FAB M5	2				4		2
	FAB M7	1						1
	不明					1		2
その他	MDS	1						1
	JCML	1						1
	CMML					2	1	3
	CLL					1		1
白血病合計	28	1	10	39	11	1		13
脳腫瘍	3	1	3	7				
網膜芽腫	1	1	2	4				
神経芽腫		2	1	3				
皮膚腫瘍	3			3		1	1	2
骨肉腫	3			3				
Ewing 肉腫	1		1	2				
乳癌	1			1			3	3
肝芽腫	1			1				
甲状腺癌	1			1		3	3	6
肺癌	1			1	7	5	2	14
消化器癌	1			1		2	1	3
その他	1			1	2	1	3	6
固形腫瘍合計	16	4	7	27	9	12	13	34

神経病変が注目を集めている<sup>26)</sup>。内分泌障害の項で紹介したフランスのLCH研究グループの論文<sup>15)</sup>でも、全体としてはまれであるものの、5年および15年の累積発症率(発症時期はLCHの診断後中央値5.7年)で、それぞれ $1.1 \pm 0.4\%$ 、 $3.4 \pm 0.9\%$ の神経変性病変が認められたと報告している。とくに視床下部下垂体障害を合併した145例では14例と、比較的高率に認められ、その中の12例は下垂体障害発症の後であった。

Hauptら<sup>13)</sup>は182症例の晩期障害調査を行い、8年以上のフォローアップで20例(11%)の中樞神経障害(延べ数で小脳症状8例、認知障害10例、心理的な問題点3例、精神運動発達遅延3例)を認め、多くの症例では診断後10年以上たっており、急性期中樞神経浸潤を有していた症例は6例にすぎなかったと報告している。一方、Mittheizら<sup>27)</sup>は25症例中5例で中樞神経変性病変を認めたが、明らかな神経学的な異常所見はなく、軽

度の短期記憶障害のみで認知障害は認めなかったと報告しており、Nanduriら<sup>28)</sup>の結果と合致する。

脳MRIの所見としては、左右対称の小脳白質におけるenhanceされないT2強調画像で高信号領域、T1ではさまざまな低信号領域がもっとも多く報告されている<sup>29)</sup>。

本邦でも今宿ら<sup>30)</sup>が小脳失調をきたした3例の症例を報告し、全身型の幼少時発症例では治療が奏効しても5歳を過ぎると小脳をはじめとする脳内の変成病変が出現する危険があることから、就学前に頭部MRI検査を行うことを推奨している。

## IX. QOL

検索した限りでは、LCH長期生存者のQOLに関して検討した報告はほとんどみられないが、唯一、NanduriらがMM型40症例のQOL解析を行っている<sup>28)</sup>。対象は1966年から1998年に診断された275例のLCHのう

表4 LCH の標準的な長期フォローアップ計画<sup>4)</sup>

障害臓器	検査	評価時期・頻度	備考
すべての症例	理学的診察 身長・体重・成長曲線 Tanner ステージ 神経学的診察 多飲・多尿の有無	治療終了時 終了後2年間は半年ごと その後10年間は年1回	多飲多尿がみられたら水制限試験 低身長・思春期遅発症がみられたら ホルモン負荷試験
骨	整形外科的評価	治療終了時 成長終了まで年1回	
耳・頭蓋骨	聴力検査 ABR	治療終了時 入学まで年1回	聴力障害がみられたら側頭骨のCT
顎・頭蓋骨 脳・頭蓋骨・眼窩	歯科評価 神経学的診察	年1回 治療終了時	
尿崩症・下垂体障害	心理的評価 脳MRI	年1回 治療終了時	脳MRIで異常がみられたら改善するか変化がなくなるまで追跡する
肺	呼吸機能検査	治療終了時 終了後2年間は半年ごと その後10年間は年1回	喫煙の危険性を説明する 呼吸機能に異常がみられたら胸部 XPと高解像度CT
肝	腹部超音波検査 T.Bil, $\gamma$ GTP, AIP	治療終了時	異常があればフォロー

ち、MM型で治療終了後5年以上を経過している52例である。12症例は種々の理由で除外され、残り40症例の診断時年齢は6週から15.5歳（中央値17.5カ月）、男女比は21対19で、評価を行った年齢は7歳から31.1歳（中央値16.4歳）、治療終了からのフォローアップ期間は5年から23年（中央値11.2年）であった。

研究方法は、moribidity scoreとして、6項目（内分泌、神経、学習・心理障害、聴力、肺機能、美容的問題）を障害の程度に応じて0～3点の4段階で評価し、合計点を出して障害の程度を判定した。0点は正常、1～4点は軽度、5～10点は中等度、11～18点を重度障害と判定した。またHUI (Health Utility Index)-mark2を使用して、Utility scoreを算出した。

その結果、視床下部-脳下垂体障害は50%、認知障害は20%、小脳障害17.5%で認められ、半数の症例は中等度から重症の障害であり、障害の強い成人は自活不能であることが判明した。Utility scoreは前記のmoribidity scoreと逆相関し（ $p < 0.001$ ）、半数以上の症例で正常以下であったが、とくに中枢神経への浸潤がある症例で低い傾向がみられた。今後はこのmoribidity scoreを含めて、Histiocyte Society 国際共同研究で長期生存者の障害とQOLが検討される予定である。

## X. 二次がん（表3）

表3に、Hauptの総説<sup>4)</sup>からLCHと関連する白血病と固形腫瘍の一覧を引用した。白血病はLCHのほうが先行するケースが多く、白血病が先行した場合と比べて18歳未満にLCHを発症した症例では、28症例対10症例（同時期は1例）、18歳以上でLCHを発症した場合には11症例対1症例（同時期は1例）であった。白血病の病型としては、18歳未満にLCHを発症した症例ではALLが16例、AMLが21例（とくにM3が多く9例<sup>5)</sup>）であったのに対して、18歳以上でLCHを発症した場合にはほとんどがAML（M4やM5の単球系が多い傾向）であった。

一方、固形腫瘍に関しては、18歳未満にLCHを発症した症例では、LCH先行が16例、固形腫瘍先行が7例（同時期4例）に対して、18歳以上でLCHを発症した場合には9症例対13症例（同時期は12例）であり、固形腫瘍の経過中もしくは同時期にLCHを合併する症例が多いことが注目される。固形腫瘍の種類も、18歳未満でLCHを発症した場合には小児がんが多いのに対し、18歳以上でLCHを発症した場合には肺癌、甲状腺癌、乳癌、消化器癌などの成人型癌が多くみられた。

## XI. 推奨される長期フォローアップ計画 (表4)

表4に Haupt の総説<sup>9)</sup>から、推奨される標準的な長期フォローアップ項目を和訳して示した。LCHは良性疾患であるという認識から、従来は治療終了後の長期フォローアップが不十分なことが多かったが、表1で示したように、予想外に晩期障害は多彩で頻度も高いことが知られてきた。最近では、JLSG (Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group) のような全国規模の治療研究が中心となってきており<sup>2)</sup>、LCHの治療評価には、再発率や生存率だけの比較では不十分と考えられる。小児がんでいわれているように、長期の晩期障害が少なくQOLのよい治療法の開発が望まれており、今後は長期フォローアップによる治療法の評価の重要性が高まると考えられる。

本研究は、平成17・18・19年度厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) 「小児造血器腫瘍の標準的な治療法の確立に関する研究」、平成18・19年度厚生労働省がん助成金「小児がん克服者のQOLと予後の把握及びその追跡システムの確立に関する研究班」および平成18・19年成育委託費「小児がんの長期フォローアップ体制整備に関する研究」の補助を受けた。

### 引用文献

- 1) Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al: Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X): A clonal proliferative disease. *N Engl J Med* **331**: 154-160, 1994
- 2) Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al: Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer* **107**: 613-619, 2006
- 3) Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, et al: Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 555-560, 2007
- 4) Haupt R, Nanduri V, Egeler RM: Late effects of Langerhans cell histiocytosis and its association with malignancy. Sheila Wetzman R, Maarten Egeler eds Cambridge University Press New York 2005, 272-292
- 5) Sims DG: Histiocytosis X; Follow-up of 43 cases. *Arch Dis Child* **52**: 433-440, 1977
- 6) Komp DM, El Mahdi A, Starling KA, et al: Quality of survival in histiocytosis X: A Southwest Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* **8**: 35-40, 1980
- 7) Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, et al: Langerhans cell histiocytosis in childhood: Results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X '83 study. *Med Pediatr Oncol* **21**: 259-264, 1993
- 8) Gardner H, Heitger A, Grois N, et al: Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* **23**: 72-80, 1994
- 9) A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* **75**: 17-24, 1996
- 10) Willis B, Ablin A, Weinberg V, et al: Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* **14**: 2073-2082, 1996
- 11) Braier J, Chantada G, Rosso D, et al: Langerhans cell histiocytosis: Retrospective evaluation of 123 patients at a single institution. *Pediatr Hematol Oncol* **16**: 377-385, 1999
- 12) Kusumakumary P, James FV: Permanent disabilities in childhood survivors of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* **17**: 375-381, 2000
- 13) Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al: Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* **42**: 438-444, 2004
- 14) Amato MC, Elias LL, Elias J, et al: Endocrine disorders in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis. *Horm Metab Res* **38**: 746-751, 2006
- 15) Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al: Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: A population-based study. *J Pediatr* **144**: 344-350, 2004
- 16) Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, et al: Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **53**: 509-515, 2000
- 17) Ottaviano F, Finlay JL: Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: A case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol* **25**: 575-577, 2003
- 18) Grois N, Flucher-Wolfram B, Heitger A, et al: Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: Results from the DAL-HX 83 study. *Med Pediatr Oncol* **24**: 248-256, 1995
- 19) Donadieu J, Rolon MA, Pion I, et al: Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: Efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 604-609, 2004
- 20) 石田也寸志, 田内久道, 横田佳子, 他: 化学療法後に下垂体前葉機能の回復を認めた尿崩症を伴うランゲルハンス細胞組織球症の1例. *小児がん* **30**: 407-410, 1993
- 21) Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al: Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol* **37**: 108-114, 2001

- 22) Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B, et al: Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* **36**: 459-468, 2001
- 23) Braier J, Ciocca M, Latella A, et al: Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* **38**: 178-182, 2002
- 24) Nanduri VR, Pritchard J, Chong WK, et al: Labyrinthine involvement in Langerhans' cell histiocytosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **46**: 109-115, 1998
- 25) Hoeger PH, Diaz C, Malone M, et al: Juvenile xanthogranuloma as a sequel to Langerhans cell histiocytosis: A report of three cases. *Clin Exp Dermatol* **26**: 391-394, 2001
- 26) Report of the Histiocyte Society workshop on "Central nervous system (CNS) disease in Langerhans cell histiocytosis (LCH)". *Med Pediatr Oncol* **29**: 73-78, 1997
- 27) Mittheisz E, Seidl R, Prayer D, et al: Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 50-56, 2007
- 28) Nanduri VR, Pritchard J, Levitt G, et al: Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Cancer* **42**: 2563-2569, 2006
- 29) Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, et al: MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* **16**: 2074-2082, 2006
- 30) Imashuku S, Ishida S, Koike K, et al: Cerebellar ataxia in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* **26**: 735-739, 2004
- 31) Horibe K, Matsushita T, Numata S, et al: Acute promyelocytic leukemia with t(15;17) abnormality after chemotherapy containing etoposide for Langerhans cell histiocytosis. *Cancer* **72**: 3723-3726, 1993

## 6. 小児造血器腫瘍患者の長期生存例での問題点

石田也寸志

Ishida Yasushi

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 助教授

**Summary** 本稿では小児造血器腫瘍患者長期生存例の主な身体的晩期障害を概説し、長期フォローアップ (FU) 上の問題点を取り上げ、JPLSG 長期 FU 委員会の取り組みの現状について紹介する。小児がんの晩期障害には、生命に関わるものと生活や QOL に影響するものまで広いスペクトラムがあり、本邦では生活や QOL に影響するレベルでは晩期障害としてあまり問題とされないことも多い。小児がん経験者が思春期・若年成人から成人へ適切な対応ができる医療へと移行することについて、長期 FU 移行プログラムが必要となる。JPLSG 長期 FU 委員会で検討中の項目の解説と、長期 FU システム案を紹介する。

### はじめに

小児期に発症するがんのなかで、急性白血病は約 30～40%、悪性リンパ腫は約 10%を占め、成人と大きく異なるのは、造血器腫瘍が小児がんの約半数を占める主要ながんであることである。治療成績の進歩は顕著で、最近の5年寛解生存率は急性リンパ性白血病 (ALL) や悪性リンパ腫で約 80%、急性骨髄性白血病でも約 60%に及ぶ。本邦にも数万人以上の小児がんの長期生存者が存在し、成人期を迎えた小児がん克服者の数は成人の 400～1,000 人に 1 人といわれている。

小児がんは身体的・精神的に成長途上に発病するため、成人のがんとは違い疾患のみの影響だけ

ではなく、治療の影響を強く受けることが予想される<sup>1,2)</sup>。また、治療終了後にも 40～50 年にわたる長期の生命予後が期待され、復学・社会復帰・就労・結婚・出産などを含めた数多くのイベントを迎えるため、自立支援を含めた長期経過観察の重要性が高まっている。長期フォローアップ (FU) に関しては欧米に比べて本邦では整備された体制がないために、治療終了後は各施設医師個人の努力に依存しているのが現状であり、残念ながら本邦では晩期障害の実態すらも十分に把握されていない。

本邦の小児がん治療が欧米のグループスタディを参考にしながら進歩してきたことを考えると、人種差があるとはいえ欧米の実態<sup>3,4)</sup>に近いもの

#### 【略語一覧】

ALL (急性リンパ性白血病)

FU (フォローアップ)



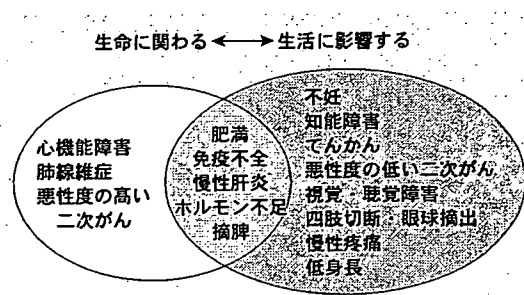


図1 身体的晩期障害のスペクトラム

身体的晩期障害には、重篤になると生命に関わる心不全・呼吸不全・二次がんのようなものからQOLに影響するものまで、幅広いスペクトラムが存在する。(HudsonのASCO2005における講演のスライドから引用)

ではないかと予想される。日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) では2005年4月に長期FU委員会を組織し、施設アンケート調査を実施したが、その結果参加施設の83%は内分泌的晩期障害、64%の施設で心理・精神的な問題や皮膚の問題、半数以上の施設で心筋障害などの心不全、視聴覚の問題、二次がん(白血病・MDS〔骨髓異形成症候群〕・脳腫瘍・骨肉腫など)を経験したという結果であった<sup>5)</sup>。その他に移植後の呼吸器合併症、腎不全、側弯症などの報告もあり、欧米同様に多彩な晩期障害がみられている。また、今後の長期FUのあり方については、現状でよいとするのは14%にすぎず、個々の問題に対する相談所が必要とするものが50%、長期FUを専門とする施設が必要と答えたのは42%であり、長期FUを支援するシステムの必要性がうかがえる結果であった<sup>5)</sup>。成人期を迎えた小児がん経験者が、今後就職・結婚などを通じて自立を勝ち得ていくためには、十分な支援サポートのニーズがあると考えられる。

本稿では小児造血器腫瘍患者の長期生存例の主な晩期障害を概説し、長期FU上の問題点を取り

上げ、JPLSG長期FU委員会の取り組みの現状について紹介する。

## 1. 主な晩期障害(図1, 表1)

小児がんの晩期障害は、図1に示したように大きく生命に関わるものと、生活やQOLに影響するものに分けることが可能である<sup>6, 7)</sup>。心機能障害や肺線維症のように心不全や呼吸不全となったり、悪性度の高い二次がんのように生命予後に大きく影響するものと、直接生命予後には影響しないものの不妊症や知能障害、てんかん等生活のQOLに強く影響するものがある。また、最近注目されている肥満などは生活習慣病につながり、成人期のメタボリック症候群になると生命に影響しかねない。また、輸血後C型肝炎なども肝硬変・肝癌に進展すると生命にかかわる。以上のように、一口に小児がんの晩期障害といっても広いスペクトラムがあり、本邦では生活やQOLに影響するレベルでは晩期障害としてあまり問題とされていないことも多いと予想される。

NCIのホームページ(Late Effects of Treatment for Childhood Cancer(PDQ®))を参考にして、身体的晩期障害を以下の8項目に分けて、原因となる治療(リスク因子)、主な臨床症状、スクリーニングおよび診断のための検査、治療および対応について表1にまとめた。

急性白血病に伴う神経障害に関しては既に紹介している<sup>8)</sup>のでそれを参照していただきたいが、狭義の神経障害(白質脳症、血管障害—もやもや病様、てんかん、視覚障害—白内障、聴覚障害など)、認知・知能障害(全脳照射、髄注、化学療法—大量療法)、学習障害などがあり、依然として小児造血器腫瘍の長期生存患児にとって最も重要な問題である。最近Campbellら<sup>9)</sup>は、小児ALLの

### 《略語一覧》

JPLSG (日本小児白血病リンパ腫研究グループ)

MDS (骨髓異形成症候群)

表1 主な身体的晩期障害 (NCIのホームページ (PDQ<sup>®</sup>) より引用して改訂)

晩期障害	原因となる治療 (リスク因子)	主な臨床症状	スクリーニング および診断検査	治療および対応
<b>1. 神経・感覚器障害</b>				
神経認知障害	化学療法: MTX 大量, 髄注 放射線: > 18 Gy 手術: 脳内腫瘍の切除	IQ 低下, 読書力, 言語, 言語的および非言語的記憶, 算数, 注意欠陥障害, 行動上の問題, 協調運動障害	神経認知的検査: 心理教育的, 神経心理学的	心理教育的支援
白質脳症	化学療法: MTX 髄注または大量, Ara-C 髄注 放射線: > 18 Gy (MTX を併用)	発作, 神経学的障害, 病前の状態と比較	CT/MRI でベースラインおよび症状発生時に検査	症状管理: 筋弛緩薬, 抗痙攣薬, 理学療法, 作業療法
白内障	化学療法: ステロイド 放射線: > 8 Gy (単回), > 10 ~ 15 Gy (分割)	視力低下, 不透明なレンズ	直接検眼鏡検査, 赤色反射の減少, 細隙灯顕微鏡	遮蔽による予防, 外科的切除, 紫外線防止に関する教育
<b>2. 心血管系障害</b>				
心筋症	化学療法: アントラサイクリン > 300 mg/m <sup>2</sup> または アントラサイクリン > 200 mg/m <sup>2</sup> かつ 縦隔照射, 高用量 CPM 放射線: > 35 Gy 化学療法および放射線: > 25 Gy および アントラサイクリン	疲労, 咳, 運動時呼吸困難, 末梢浮腫, 高血圧, 頻呼吸/ラ音, 頻脈, 心肥大 (S3/S4), 肝腫大, 失神, 動悸, 不整脈	ベースライン: 2 ~ 5 年毎 (リスク因子による) の ECG, UCG, 胸部 X 線, 症状発生時と高い累積投与量 (> 300 mg/m <sup>2</sup> ) では必要に応じてホルターモニターおよび運動検査	利尿薬, ジゴキシン, 後負荷軽減, 抗不整脈薬, 心臓移植, 以下の項目のリスクについての教育: 等尺性運動, アルコール摂取, 薬物の使用, 喫煙, 妊娠, 感覚消失
冠動脈疾患	放射線: > 30 Gy	運動時胸痛 (腕/頸への放射線), 呼吸困難, 発汗, 蒼白, 低血圧, 不整脈	3 年毎の ECG, ベースライン, 3 ~ 5 年毎または必要に応じて行うストレス検査 (T <sub>1</sub> シンチ考慮)	利尿薬, 心への薬物療法, 低ナトリウム, 低脂肪食, 前処置レジメン
<b>3. 呼吸器障害</b>				
肺線維症	化学療法: BLM, ニトロソウレア, CPM, MTX, MMC, VCR 放射線: 肺野 > 15 ~ 20 Gy, リスクは線量, 照射容積, 若年齢で増加する	疲労, 咳, 運動時呼吸困難, 運動耐性の低下, 起坐呼吸, チアノーゼ, ばち状指, ラ音, 肺性心	ベースラインの胸部 X 線および O <sub>2</sub> 飽和度, DLCO を含む肺機能検査, その後 3 ~ 5 年毎または必要に応じて実施	肺の評価, ステロイド療法を考慮する, 予防: 喫煙回避, 感染症の回避: ワクチン
<b>4. 胃・泌尿器系障害</b>				
膀胱線維症/ 膀胱容量減少	化学療法: CPM, IFO 放射線: 思春期前の > 30 Gy, 思春期後 > 50 Gy	尿意促進, 頻尿, 排尿障害, 失禁 (夜尿症), 骨盤形成不全	毎年の尿検査 (膀胱鏡検査, IVP/超音波: 容積測定)	膀胱容量を増加させるための運動, 外科へ紹介
出血性膀胱炎	化学療法: CPM, イホスファミド	血尿, 頻尿, 尿意促進, 排尿障害, 膀胱部圧痛	毎年の尿検査, 腎結石 (血尿を認める場合膀胱鏡検査)	輸血, 鎮痙薬, ホルマリン, 膀胱癌のリスク

(つづく)

表1 (つづき) 主な身体的晩期障害 (NCIのホームページ [PDQ<sup>®</sup>] より引用して改訂)

晩期障害	原因となる治療 (リスク因子)	主な臨床症状	スクリーニング および診断検査	治療および対応
<b>5. 消化器障害</b>				
肝線維化/肝硬変	化学療法: MTX, Act-D, 6MP, 6TG 放射線: > 30 Gy 手術: 広範囲の切除	搔痒, 黄疸, クモ状血管 腫, 挫傷, 門脈圧亢進 症, 食道静脈瘤, 痔核, 吐血, 脳障害	毎年身長/体重測定, CBC, 網状赤血球, 血小 板; 肝機能検査, 肝生検, 内視鏡検査	肝炎スクリーニング (A, B, C型肝炎, CMV), 利尿薬, 肝移植, 静脈瘤, 硬化術
歯と歯根の発達異常	化学療法: VCR, ACT- D, CPM, 6MP, PCZ 放射線: 一般に 10 Gy の 線量は発達中の歯根を 破壊しうる	エナメル質は蒼白で, 歯 牙は小さく不均等に見 える; 不正咬合	6カ月毎の歯科検診と ともに, 初期齲蝕, 歯周 病, 歯肉炎への注意, ベースライン (5~6 歳) のパノラマX線写真	抜歯前の注意深い評価, 歯内治療学および歯科 矯正学, フッ化物, 感染 のリスクに対しては必 要に応じて抗生物質
<b>6. 内分泌障害</b>				
甲状腺機能低下症	放射線: 頸部, 頸椎への 20 Gy を超える放射線 放射線: 7.5 Gy を越える TBI	嚔声, 疲労, 乾燥皮膚, 寒冷不耐, もろい毛髪, 脱毛, 便秘, 無気力, 身 長の伸び不良	放射線療法後 10 年まで 毎年, F-T <sub>4</sub> , TSH を測定 し, 成長曲線上にプロッ トする	内分泌医へ紹介, チラ ージン補充
甲状腺結節	すべての線量の放射線	甲状腺腫瘍, その他は甲 状腺機能低下症と同じ	上記に加えて, Tc <sup>99m</sup> ス キャン, 超音波検査	内分泌医へ紹介, 甲状腺 スキャン, 生検/切除
甲状腺機能亢進症	放射線に関しては甲状 腺機能低下症と同様	神経質, 振戦, 体重減 少, 不眠症, 食欲増進, 下痢, 頻脈, 眼球突出, 甲状腺腫	TSH, F-T <sub>4</sub> , F-T <sub>3</sub> , 抗 TSH-R 抗体, 抗ミクロ ソーム抗体	内分泌医へ紹介, プロピ ルチオウラシル (PTU) 甲状腺摘除
成長ホルモン欠損	放射線: 視床下部-下垂 体軸 > 18 Gy	成長曲線の「傾きの低 下」, 不十分な成長速度, 不十分な思春期の成長 スパート	毎年身長測定, 成長曲 線, 骨年齢, ホルモン負 荷試験	成長ホルモン療法, GnRH アゴニストで思 春期を遅らせる
思春期早発症 (特に女性)	放射線: 視床下部/下垂 体軸 > 20 Gy 手術: 支障下部/下垂体 軸領域の腫瘍	早期の成長スパート, 早 発性の性的成熟	身長, 毎年成長曲線, 2 年毎の骨年齢, LH, FSH, E <sub>2</sub> またはテスト ステロン, 超音波, GnRH 刺激検査	GnRH アゴニスト
メタボリック症候群	化学療法: ステロイド類 放射線: 18 Gy 以上の線 量が疑われる (線量は十 分に確立されていない)	肥満, 高血圧, 高脂血 症, 高血糖, 高インスリ ン血症を伴うインスリ ン抵抗性	尿酸, HbA1c, グルコー ス, インスリン濃度, 肥 満度, BMI の評価, 空腹 時脂質	内分泌科へ紹介
<b>7. 性腺障害</b>				
胚細胞損傷: 精子過少症/無精子症	化学療法: CPM, CCNU/BCNU, PCZ, IFO, BU, L-PAM, DTIC 放射線: > 1 ~ 6 Gy 手術: 精巣摘除術	精巣萎縮 (より柔らかく 小さい), 妊孕障害	Tanner 段階, 精巣の大 きさと硬さを測定する, LH, FSH, テストステ ロン精子の分析	生殖内分泌科へ紹介, 不 妊症カウンセリング, 精 子保存

(つづく)

表1 (つづき) 主な身体的晩期障害 (NCIのホームページ (PDQ<sup>®</sup>) より引用して改訂)

晩期障害	原因となる治療 (リスク因子)	主な臨床症状	スクリーニング および診断検査	治療および対応
ライディツヒ細胞損傷: テストステロン欠乏	化学療法: CPM/VP-16	思春期発達の遅れ/停止/欠如, 陰毛および腋毛: 陰茎および精巣増大の欠如, 精巣萎縮 (より柔らかく小さい)	13歳時のLHおよびテストステロン, 思春期遅延, 性欲または性的パフォーマンスの変化	テストステロン補充療法, テストステロン欠乏に関する予期的ガイドランス
卵巣不全	化学療法: HN2, CPM, PCB, BU, メルフェラン, DTIC, BCNU, CCNU, IFO 放射線: 4 ~ 12 Gyの耐性は年齢の上昇とともに低下する 手術: 卵巣摘出/卵巣固定術	思春期発達の遅れ/停止/欠如, 月経の期間・頻度・特徴における変化 (月経痛), はてり, 陰乾燥症, 性交疼痛, 性欲低下, 不妊症	Tanner段階, LH, FSH, E <sub>2</sub> , 必要に応じて基礎体温の評価, 発達不全時にはデヒドロエピアンドロステロン (DHEA)	ホルモン補充 (エストロゲン), 産婦人科へ紹介, 親になるための代替戦略, 早期介入 (ホルモン補充は骨粗鬆症, 動脈硬化症を予防)
8 免疫機能・骨・筋肉障害				
骨壊死	化学療法: ステロイド類 放射線: 40 ~ 50 Gyを超える放射線 (年長児女性に多い)	侵された関節の痛み, 跛行	X線写真, 症状発生時に必要に応じてCT/MRI	症状に対するケア: 関節置換術
骨減少症/骨粗鬆症	化学療法: ステロイド類	骨折, 骨痛	骨塩量測定: 小児の標準は十分に確立されていない	カルシウム補給, ビスフォスフォネート療法
脊椎異常: 側弯症, 後弯症, 前弯症, 座高の低下	放射線: 幼児一側腹部または脊椎 > 10 Gy (最小), > 20 Gy (著しい影響)	背痛, 股関節痛, 不均一な肩の高さ, 肋骨の隆起または広がり, 縦曲線からの偏位, 歩行異常	来院毎の身長および座高を測定し, 図表上でプロットする, 脊椎X線検査 (彎曲を測定するためのCOBB法)	特に急成長期に彎曲に気付いた場合は整形外科医に紹介する

治療後の認知・知能障害に関するメタアナリシスを行い, 知能指数, 学業成績, 特殊な認知能力, 全てにおいて, コントロール群に比べて小児 ALL 経験者で低いことを示した。頭蓋照射の有無, 年齢 (5歳未満と以上) による差は明確に示されず, 随注のみであっても認知・知能障害の危険性を示唆する結果であった。

また, 造血器腫瘍ではアンスラサイクリン系抗癌剤を頻用するため, 慢性の心機能障害も大きな問題である。成人ではアドリアマイシンとして蓄積量 500 mg/m<sup>2</sup> を超えると心不全の危険率が高くなるとされているが, 小児ではより少量で心機

能に影響が出てくることが明らかにされている。Smibertら<sup>10)</sup>は, 少量のアンスラサイクリンでは安静時の心エコー上問題にならない場合でも, 運動負荷後の fractional shortening の低下率 (2.7% /100 mg/m<sup>2</sup>) でみると, 蓄積量 200 mg/m<sup>2</sup> 以上で有意に低下してくることを示した。Van Dalenら<sup>11)</sup>はアンスラサイクリンに関する心毒性モニタリングについて, ヨーロッパの12の小児がんプロトコール研究を比較した。アンスラサイクリン心毒性有りの判定は, fractional shortening < 28% (あるいは10%以上の変化), ejection fraction < 40 ~ 50%と定義されてい