

Table 2 (continued)

MODEL	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
<p>YOUNG ADULT TRANSITION: Adult Oncology-Directed Care Adult oncologist in the cancer center or community provides LTFU care</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Specialized oncology-focused care ▪ May be more convenient for patient (if in local community) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Provider attention may be distracted by acuity of on-therapy patients ▪ Illness (not wellness) focus ▪ Potential lack of provider interest in or knowledge of late effects ▪ Relapse-focused follow-up rather than risk-adapted screening and health promotion focus ▪ Research may be difficult to coordinate
<p>COMMUNITY-BASED CARE: The pediatrician, family practice physician, advanced practice nurse, or internist within the community handles LTFU</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Promotes independence and reintegrates survivor into primary care ▪ Wellness focus ▪ Convenience for survivor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limited provider knowledge and training regarding late effects and risk-based screening (particularly relevant for survivors with more significant exposures) ▪ Provider may lack time to devote to complex physical and psychosocial needs of survivors ▪ Lack of sub-specialist resources with survivorship expertise ▪ Requires survivor to know risks and advocate for their own needs ▪ Difficult to coordinate research ▪ Difficult to update survivors regarding new information as it becomes available
<p>COMBINED APPROACH: (Consultative Model) Initial follow-up in cancer center-based program with transition to community-based PCP; ongoing interaction with cancer center as needed or at request of PCP</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allows for partnership between oncologist and primary care provider ▪ Cancer center is always available as a resource ▪ Access to cancer center network of specialists ▪ Enhances local provider knowledge of late effects ▪ Encourages PCP utilization of published screening guidelines for survivors 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCP not an expert on childhood cancer late effects or issues ▪ Difficult to keep PCPs up-to-date on new information as it becomes available ▪ Initial transition may be difficult for survivor ▪ May not be well-suited for survivors with more complex follow-up requirements ▪ Potential loss of patient for research initiatives
<p>NEED-BASED CARE: Type and intensity ("level") of follow-up care determined by intensity of cancer treatment that survivor received</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allows for more equitable distribution of healthcare resources (survivors with greatest need receive most intensive follow-up care) ▪ May be more convenient for lower-risk survivors (follow-up for most survivors is by mail, phone, or with PCP in local community) ▪ Encourages involvement of primary care providers in long-term follow-up ▪ Promotes continued contact with patients, potentially enhancing research efforts 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCP not an expert on childhood cancer late effects or issues ▪ Difficult to keep PCPs up-to-date on new information as it becomes available ▪ Survivors triaged to lower levels of care do not receive care from late effects expertise

VII. 本邦における問題点

本邦の現状では、小児がん経験者は十分な病名告知を受けていなかったり、診断/治療内容や晩期障害の危険性などの医療情報が不足していることが多く、親への過剰な依存から自己管理能力を欠くこともある。また患児の両親や家族は、治療を担当した主治医（小児科医または外科医）に対する信頼が強いことが多く、患児に対する過剰な保護や小児医療への精神的な依存から、将来のケアに関わる成人科医療者への不信感がみられることが多い。それに対して主治医自身も、何となく自分の患者・家族を手元から手放したくないような感覚をもち、小児がん経験者の自己管理能力を育成する視点に乏しいことが少なくない。一方、成人診療科は小児がん経験者の問題に関する知識や関心の欠如や、患児に対する共感が乏しく、また専門分化のため総合的視点をもちにくいなど、小児がん経験者をまるごと受け止めてくれないという不満が多く聴かれる。

しかし小児医療にも限界があり、小児がん経験者が思春期・若年成人から成人へと成長するにあたって適切な対応ができる長期FU移行プログラムが必要となる。大人になろうとしている彼らに必要な医療的ケアは、技術的に小児医療の枠を超えたものであることを当人や家族に明確に説明し、小児がん経験者として、スムーズな次段階への移行が重要であることの理解を求め、移行の過程を無事、経過できるよう手助けすることが、小児がん経験者の自立心を生み出す結果につながると考えられる。

今後、小児科医は患者離れを上手に行いながらも、常にさまざまな問題の相談者として小児がん経験者を陰ながら支えるという姿勢が大切と思われる。そのためにも、主治医の交代や転勤によりフォローが中断したり、疾患や治療内容の情報が不明となりリスクの評価ができなくなることなどを避けることが必要であり⁴⁵⁾、小児がん長期FUプログラムやシステムの整備は急務である。今後小児がん専門家、コメディカル、小児がん経験者、その家族などと協議を重ねつつ、望ましい長期FUシステムについてコンセンサスを深めていく必要があると思われる。

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」および平成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」の補助を受けた。

引用文献

- 1) 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。小児がんの診断と治療，別所文雄編 診断と治療社 東京 2007，133-142
- 2) 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
- 3) 前田美穂：小児がん長期生存者のQOL。日小血会誌 18: 535-547, 2004
- 4) 小澤美和：小児癌患児のストレス反応。日小血会誌 18: 10-16, 2004
- 5) Robertson CM, Hawkins MM, Kingston JE: Late deaths and survival after childhood cancer: Implications for cure. *BMJ* 309: 162-166, 1994
- 6) Hudson MM, Jones D, Boyett J, et al: Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 15: 2205-2213, 1997
- 7) 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: 3163-3172, 2001
- 8) Moller TR, Garwicz S, Barlow L, et al: Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 19: 3173-3181, 2001
- 9) Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Langeveld NE, et al: Long-term cause-specific mortality among five-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 42: 563-573, 2004
- 10) Dama E, Pastore G, Mosso ML, et al: Late deaths among five-year survivors of childhood cancer. A population-based study in Piedmont Region, Italy. *Haematologica* 91: 1084-1091, 2006
- 11) Mertens AC: Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 48: 723-726, 2007
- 12) MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, et al: Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 48: 460-467, 2007
- 13) Lawless SC, Verma P, Green DM, et al: Mortality experiences among 15+ year survivors of childhood and adolescent cancers. *Pediatr Blood Cancer* 48: 333-338, 2007
- 14) Wasilewski-Masker K, Leisenring W, Meacham LR, et al: Late recurrence in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). In: 2007 ASCO annual meeting, 2007
- 15) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355: 1572-1582, 2006
- 16) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al:

- Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* **297**: 2705-2715, 2007
- 17) Aslett H, Levitt G, Richardson A, et al: A review of long-term follow-up for survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* **43**: 1781-1790, 2007
 - 18) Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®) In: NCI; 2007.
 - 19) Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* **93**: 618-629, 2001
 - 20) Robison LL: The Childhood Cancer Survivor Study: An Update on the Late Effects of Treatment. In: 2005 ASCO annual meeting (Education Session)
 - 21) Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA, et al: Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer* **91**: 1905-1910, 2004
 - 22) Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, et al: Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* **307**: 1030-1036, 1993
 - 23) MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, et al: Risk of a second malignant neoplasm among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 453-459, 2007
 - 24) Yasui Y, Liu Y, Neglia JP, et al: A methodological issue in the analysis of second-primary cancer incidence in long-term survivors of childhood cancers. *Am J Epidemiol* **158**: 1108-1113, 2003
 - 25) Dinu I, Liu Y, Leisenring W, et al: Prediction of second malignant neoplasm incidence in a large cohort of long-term survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer*, 2008 (Early View)
 - 26) Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al: Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* **340**: 351-357, 1999
 - 27) Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al: Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* **17**: 569-577, 1999
 - 28) Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al: Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: A case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* **21**: 1074-1081, 2003
 - 29) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* **334**: 745-751, 1996
 - 30) Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, et al: Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: A population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* **14**: 1442-1446, 1996
 - 31) Peterson KM, Shao C, McCarter R, et al: An analysis of SEER data of increasing risk of secondary malignant neoplasms among long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* **47**: 83-88, 2006
 - 32) Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, et al: Second malignancies after Ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. *Ann Oncol* **12**: 1619-1630, 2001
 - 33) Mertens AC, Mitby PA, Radloff G, et al: XRCC1 and glutathione-S-transferase gene polymorphisms and susceptibility to radiotherapy-related malignancies in survivors of Hodgkin disease. *Cancer* **101**: 1463-1472, 2004
 - 34) Kelly KM, Perentesis JP: Polymorphisms of drug metabolizing enzymes and markers of genotoxicity to identify patients with Hodgkin's lymphoma at risk of treatment-related complications. *Ann Oncol* **13** [Suppl 1]: 34-39, 2002
 - 35) Aziz NM, Oeffinger KC, Brooks S, et al: Comprehensive long-term follow-up programs for pediatric cancer survivors. *Cancer* **107**: 841-848, 2006
 - 36) Oeffinger KC, McCabe MS: Models for delivering survivorship care. *J Clin Oncol* **24**: 5117-5124, 2006
 - 37) Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al: Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* **16**: 2864-2867, 1998
 - 38) Oeffinger KC, Wallace WH: Barriers to follow-up care of survivors in the United States and the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* **46**: 135-142, 2006
 - 39) Wallace WH, Blacklay A, Eiser C, et al: Developing strategies for long term follow-up of survivors of childhood cancer. *BMJ* **323**: 271-274, 2001
 - 40) Eiser C, Absolom K, Greenfield D, et al: Follow-up after childhood cancer: Evaluation of a three-level model. *Eur J Cancer* **42**: 3186-3190, 2006
 - 41) Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, et al: Case control study on childhood leukemia in Lower Saxony, Germany. Basic considerations, methodology, and summary of results. *Klin Padiatr* **208**: 179-185, 1996
 - 42) Kaatsch P: Annual Report 2005 (1980-2004) German Childhood Cancer Registry. Mainz; 2006 (http://info.imsd.uni-mainz.de/K_Krebsregister/english/から入手可能)
 - 43) Haupt R: PPOA (Person Prevention Oriented Approach). European Symposium on Late Complications after Childhood Cancer (19-20 April 2007, Lund, Sweden)
 - 44) Landier W: Long-term Follow-up Program Resource Guide. In: Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Children's Oncology Group; 2007.
 - 45) 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. *日児誌* **111**: 1392-1398, 2007

■ 特集 小児がん治療の晩期障害と対策

小児がん治療後のよりよい生活—Erice 宣言の重要性

石田 也寸志*

はじめに

小児期に発症するがんの治療成績の進歩は顕著で、最近の5年寛解生存率は70~80%に及び¹⁾、わが国にも数万人以上の小児がんの長期生存者(以下、小児がん経験者)が存在し、成人期を迎えた小児がん克服者の数は若年成人の400~1,000人に1人にあたるといわれている²⁾。しかしこれまでの報告では、診断後5年が経過した後でも小児がん経験者の死亡率は統計学的に有意に高く、標準化死亡比は4~17であり、5年以上生存した小児がん経験者の多く(60~70%)は、種々の晩期合併症を抱えていると言われている³⁾。

2006年10月27日~29日の3日間、イタリアのSicily島Ericeにおいて、International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM)のEarly and Late Toxicity Educational Committee (ELTEC)主催によるワークショップが開催された⁴⁾。参加者はヨーロッパ13カ国から招待された45名(小児がん専門医、心理学者、看護師、疫学者、そして小児がん経験者とその親)に加え、北米からの小児がん専門家5名である。このワークショップの目的は、表1に示したように小児がんにおいて“治癒”という言葉はふさわしいか、もしそうならそれはいつなのか、また継続的なフォローアップとケアの必要性が考えられる時期とその根拠について、小児がん経験者や社会とどのように対話していくべきか、今後どのような研究がどのくらい必要かが話し合われた。

小児がんの治癒およびそのケアには長時間を要するが、目標は小児がん経験者が病気から立ち直

表1 Erice ワークショップの目的

- | |
|--|
| 1. Is the term “cure” appropriate?
-if yes, when and to what dose it apply? |
| 2. How to care |
| 3. How to communicate
-To “survivors”
-To the Society |
| 4. How and how much research is needed |

り、十分に機能を回復し、望ましいQOLのもと自立した一人の成人として、同年代の人々と同じように社会に受け入れられるようになることである。Ericeにおける3日間の会議の結果、表2に示したような10項目の宣言が発表された。本稿では、主催者HauptのErice宣言を広く世界中に流布させたいという意向を受けて、この宣言の内容を概説し、小児がん治療後のよりよい生活について考察する。

I. 声明文の説明

Hauptの論文⁴⁾に従って、それぞれ1項目ずつ説明を加える。

1) “治癒”というのは、原疾患である小児がんが治ることを意味するもので(表3)、残存する障害や治療による副作用もしくはそれらの可能性があるかないかは問わない。これら治療の合併症は、原疾患とは別枠で考えられ、個々の患者特有の因子と治療関連のリスクベースケアによって、長時間をかけて対応されるべきものである。“治癒”は小児がん経験者と彼らを取り巻く社会で使用される言葉であり、これに対し“long-term survivor (長期生存者)”は注意を必要とする後遺症の存在を専門家に注意喚起する科学的研究や関連文献で使用されるべき言葉として今後も使用を続ける。

* 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学
〔〒791-0295 東温市志津川〕

表 2 Erice 宣言の概要

1. Cure refers to cure from the original cancer regardless of any potential for, or presence of, disabilities or side effects of treatment.
2. The communication of "cure" should occur in the context of a shared decision taking the individual circumstances into consideration.
3. Survivors and families have the right to be fully informed in person and in writing about being cured, as about the remaining risks of late effects. It is the responsibility of the pediatric cancer unit (PCU) to provide a summary of the characteristics of the disease, of treatments received, and of complications that may have occurred during therapy. The summary must be combined with suggestions on the type and timing of the follow-up evaluations.
4. Every PCU should have a well-structured "follow-up clinic" and a multidisciplinary team. When the survivor enters adulthood, he/she should be referred to an appropriate health care provider.
5. Evidence-based counseling requires the collection of research data on which to base recommendations.
6. Efforts should be made to strength coping skills of survivors and future concerns.
7. Some survivors are at an increased risk of developing conditions that need medical, psychological or social care. The health care system must address all these groups.
8. Parents and advocacy groups should be included as active members in the multidisciplinary health care team.
9. The general public needs to be made aware of and accept the reality of the cure of childhood cancer. The society should insure that survivors have equal access to education, jobs, insurance, and medical care.
10. Inequalities of current treatment strategies and cure rates, both within and between nations, remain a challenge for the international community to address.

(Haupt ら, 2007)⁴⁾

表 3 "治癒" の概念

- It is not possible to provide an exact definition of cure that applies to all cancers.
- Cure refers to the original disease regardless of any potential for, or presence of, disabilities or side effects.
- Children treated for cancer can be considered cured when they give reached a time point at which the chance that they will die from their original disease is no greater than that of age peers in the general population of dying from any cause.
- The time to cure depends on tumor type, stage, and other biological factors. For some other tumors, attempting precision is unreliable because of underlying strong genetic factors involved in the causation of and response to the specific cancer.

<疫学的な視点からの定義>

When is a survivor considered cured from the original cancer?

- Evaluate conditional risks on surviving each year since diagnosis.
- Make decision when the risk becomes "almost zero" (evaluate the change in risk, and see when becomes negligible).

(Haupt ら, 2007)⁴⁾

2) 小児がん経験者のケアには、診断、治療そして予後に関して十分な包み隠さない情報を保護者と本人へ提供することも含まれる。小児期あるいは思春期の小児がん経験者とその家族への“治癒”の告知は、担当する小児がん専門医によって、すべての関係者の同意と了解を得た後に、その小児がん経験者の個人的な背景を考慮したうえで行

われる。

3) 小児がん経験者とその家族への種々のリスクに関する説明は、容易に理解できる言葉を用い、可能な限り前向きになれるよう表現に留意する。効果的な説明を行うためには、高度の人間関係に関する力量が必要になる。“治癒”また晩期合併症、原発がんの再発、あるいは二次がんの可能性に関

する説明は、本人と家族へ口頭で行うだけでなく、書面にて行う。原発がんへの治療が完了したら、小児がんチームの責任下で、疾患自体と治療中に発生した合併症（発症した場合）のまとめを本人とその親へ提供する。このまとめには原疾患および原疾患や治療に起因して起きる可能性のある晩期合併症と原発がんのフォローアップ検査の種類と時期に関しても提示されていなければならない。本人が成人した際には、生涯にわたってケアができる医療従事者へ紹介する。また小児がん治療に起因すると思われる問題が発症した場合は、最適な専門家へ紹介する。小児がんチームは可能な限りその患者のすべての医療記録をその専門家に提供しなければならない。また患者の長期にわたる記録を入手し、保管しておくことも小児がんチームの責務とする。

4) 原疾患あるいは治療に起因する晩期合併症の監視も継続的なフォローアップシステムに組み込まれていなければならない。それには小児がんチームに配慮の行き届いたフォローアップ外来システムが構築され、多分野からの専門家（小児がん専門医師、看護師、心理学者、ソーシャルワーカー、必要と思われる関連分野の専門家）が関与するチームが編成されていなければならない。

5) 小児がん経験者への的確で明確なアドバイスと支援の提供には、検査や研究によってさらなる情報収集の努力を行うことが小児がんチームに求められる。また研究の優先順位の設定には、小児がん経験者およびその家族と医療従事者との対話も必須となる。根拠に基づいたカウンセリングの実現には、アドバイスの根拠となる研究データの収集を必要とし、それらの研究結果はデータ提供者と小児がん経験者およびその家族へ提示されなければならない。それによって将来再び協力を得ることも可能となる。

6) 治療中そして治療終了後も、小児がん経験者とその家族への組織的な支援をする努力が必要である。本人の年齢（理解度）に合わせて情報提供を行い、現在および将来に発生の可能性がある諸問題に対処する方策を提供することで励ましていくような努力である。ほとんどの小児がん経験者、およびその家族は直面する問題にはうまく対

処している。だからこそ、さらにそのような力を補強することは、彼らが問題を直視し、それを乗り越え、立ち直す支えとなるであろう。そして将来に向かって、より力強く、自信を持って進むことができるであろう。とくに移行（transition）の際にはこのような支援が重要となる。移行とは医療形態の変化であり、主要な時期は、治療終了時、治療が終了し長期フォローアップケアプログラムに入ったとき、そして小児科から成人の医療システムに移るときである。この移行をスムーズに行えるように専門の相談者が配置されていなければならない。

7) 前述したように、小児がん経験者の大半は直面した諸問題に比較的うまく対処しており、驚くべき立ち直りを示す比率も実際に高い。しかしながらその一方で、一般集団に比較すると医療的、心理的、あるいは社会的なケアを必要とするリスクが高まっている小児がん経験者も現存する。そのため医療ケアシステムは、どのような状況にあらうともすべての小児がん経験者に開かれたものでなければならない。

8) 将来の計画や心理社会的介入の計画と実行に関する話し合いには、親や同胞、そして本人と親しい人々を常に積極的に取り込むことが重要である。そのうえで、小児がん経験者やその家族は、他の小児がん経験者やその家族と情報を共有し、方策をともに考え、小児がん経験者を勇気づける存在としても大きな役割を担うことができ、望ましい医療サービスの計画と実行にも協力者となりうる。そのため親や支援グループを集学的医療ケアチームのメンバーとして加えるべきである。

9) 社会全体が、小児がんは治癒する時代となったことを知り、その現実を認めなければならない。過去 30 年間に小児がん治療は目覚ましい進歩を遂げ、数多くの小児がん経験者を世に送り返した。その小児がん経験者達は、学業を修了し、大人の世界へと足を踏み入れ、社会に不可欠な存在として前向きに生活しており、そのような小児がん経験者の数は年々増加している。それゆえ小児がん経験者も教育、職業、保険そして医療ケアを一般集団と同様に受けることができる社会とならなければならない。

10) 同じ国のなかでも、そして国の違いによっても、治療法と生存率に格差が出ているのが現状で、それは社会経済的な背景と医療資源の配分の違いが大きいかかわっており、このことは国際的な課題として今後も世の中に喚起していく必要がある。

II. 考 察

すべての小児がんの治療を一律に正確に定義することは不可能であるが、小児がん克服者の数が増加している現状から、“治癒”という言葉を用いるように定義することで Erice 会議参加者間の同意が得られた。小児がんの治癒とは、「身体的障害や治療の副作用の有無やその可能性のあるなしにかかわらず、原疾患の状況のみに帰する。そして小児がん治療を受けた子どもの原疾患が原因で死につながる確率が、一般集団での同年齢児の死亡（原因のいかんにかかわらず）確率よりも高いとは認められなくなった時点で、その子どもは小児がんが治癒したと考えられる」というもの（表 3）である⁴⁾。

さまざまな小児がんがあり、がんの種類によって異なるものの、ある一定の年数が経過すれば、その小児がん経験者は治癒とみなされる。“治癒”とされる時期は、がんの種類、病期、そしてその他の生物学的要因によって決定される。一般には診断後、再発なしで 2~10 年経過すれば治癒とみなされる。またがん発症の原因として、強い遺伝的素因が関与している場合には“治癒”の正確な定義づけは難しいと思われる。

2007 年 11 月のブダペストの ELTEC 会議の席上で、Byrne により Piedmont 小児がん登録のデータから上記の作業仮説に基づき小児がんの治癒の時期を推定する試みが発表された⁵⁾。まだ症例数も少なく、あくまでプレリミナリーではあるが、表 4 に示したように原疾患による違い以外に、治療年代による違い（最近の治療になるほど晩期の再発が減少する）、発症年齢による違いなどもある。2008 年の I-BFM の年次総会でも引き続きイギリスのデータを元にして検討が行われる予定であり、今後小児がん経験者や家族に再発の危険性を説明する際の重要なエビデンスになること

表 4 疫学データから“治癒”と判断されるために必要な年数*

	カテゴリー	急性リンパ性白血病	脳腫瘍
治療年代	1967~1978	10 年**	13 年
	1979~1988	8 年	10 年
	1989~1999	5 年	7 年
診断時年齢	<1 歳	2 年	2 年
	1~4 歳	8 年	8 年
	5~9 歳	9 年	10 年
	10~14 歳	7 年	13 年
性別	男性	9 年	11 年
	女性	9 年	9 年

*プレリミナリーな解析であり、あくまで 1 つの例であることに注意 (Byrne)⁵⁾。

**表の見方としては、1967~1978 年に治療した急性リンパ性白血病の症例は、10 年で原疾患が原因で死につながる確率が、一般集団での同年齢児の死亡確率と同一になる、というふうに解釈する。

が期待される。一方、治癒と判定されるまでの年数がかかり長い疾患などでは、このようなデータが公開されることで、かえって保険加入の際の障害となる危険性もあり、今後慎重に対応していく必要がある。

また最近報告された Oeffinger ら⁶⁾による北米の Childhood Cancer Survivor Study と Geenen ら⁷⁾のオランダの報告によると、少なくとも 1990 年代までに治療を受けた小児がん経験者では約 3 分の 2 以上の症例になんらかの晩期合併症を認めることが予想され、小児がん経験者では生涯に及ぶ長期フォローアップの重要性が再確認された⁸⁾。長期フォローアップの推奨ガイドラインもいくつか報告されており^{9,10)}、多くは科学的なエビデンスに基づくものではあるが、医療経済的にコストベネフィットに叶うものであるかどうかはこれから検証していく必要がある^{11,12)}。

おわりに

2007 年に発表された Erice 宣言に基づき、小児がん治療終了後の長期ケアと治癒について考察を加えた。この宣言によると、診断や治療のまとめを提供し、必要時に適切な専門家に紹介するのは治療を担当した小児がんチームの責務であり、十分な情報交換の元に成人期のフォローに移行していけるようなシステム作りが望まれる。まだわが

国では小児がん治療後の長期フォローアップ体制作りは始まったばかりであるが、Erice 宣言にその目標が明確に示されていると考えられる。

謝辞 Erice 宣言の翻訳は、菜の花会 井上富美子さんのご協力を得た。紙面を借りて深謝したい。なお本研究は、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」および平成 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」の補助を受けた。

文 献

- 1) Schwartz C, Hobbie W, Constine L, et al (eds) : Survivors of Childhood and Adolescent Cancer, Springer-Verlag, Berlin, 2005
- 2) 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和身体的晩期障害. 別所文雄, 杉本 徹, 横森欣司 (編) : 小児がんの診断と治療, 133-142, 診断と治療社, 東京, 2007
- 3) 石田也寸志 : 小児がん経験者の長期フォローアップ. 日小児血液会誌 : 2008 (印刷中)
- 4) Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, et al : Long term survivors of childhood cancer : cure and care. The Erice statement. Eur J Cancer 43 : 1778-1780, 2007
- 5) Byrne J : Personal communication.
- 6) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al : Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 355 : 1572-1582, 2006
- 7) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al : Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. JAMA 297 : 2705-2715, 2007
- 8) Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, et al : Late effects in adult survivors of childhood cancer : the need for life-long follow-up. Ann Oncol 18 : 1898-1902, 2007
- 9) Aslett H, Levitt G, Richardson A, et al : A review of long-term follow-up for survivors of childhood cancer. Eur J Cancer 43 : 1781-1790, 2007
- 10) Landier We : Long-term follow-up program resource guide. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers : Choildren's Oncology Group, 2007
<http://www.survivorshipguidelines.org/>
- 11) Robison LL, Hudson MM : Medical surveillance of long-term survivors of childhood cancer. Eur J Cancer 43 : 2629-2630, 2007
- 12) Eiser C : Beyond survival : quality of life and follow-up after childhood cancer. J Pediatr Psychol 32 : 1140-1150, 2007

Achievement of a Better Life after Childhood Cancer Treatment : The Importance of the Erice Statement

YASUSHI ISHIDA

Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine

Key words : Quality of life (QOL), Childhood cancer, Long-term survivor, Cure, Care.
Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(6) ; 708~712, 2008.

I introduce the Erice statement, which deals with the cure and care of children with cancer after their treatment. The ten points reflect what my research group considers essential to achieve a better life for long-term survivors. According to the statement, it is the responsibility of the pediatric cancer unit to provide the treatment summary and refer the patient to the appropriate specialists if needed. We must communicate with childhood cancer survivors as well as their guardians to facilitate their smooth transition. "Cure" refers only to the original disease ; risk-based long-term follow-up care should be provided for all survivors.

特集 臨床に役立つ貧血治療の実際

I. 総論

小児期貧血の後期合併症とQOL —成人期移行における問題点—

石田也寸志 聖路加国際病院小児科, 聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター

Key Words

childhood anemia
late effects
QOL
transition
Fanconi貧血

要旨

小児期貧血のうち, おもに遺伝性球状赤血球症・赤血球酵素欠損症・サラセミアなどの先天性溶血性貧血の後期合併症, 外来通院中・長期生活管理の留意点と患者・家族への支援, 成人への移行例の問題点について解説する。また, Fanconi貧血とDiamond-Blackfan貧血の後期合併症(とくに発がんと内分泌学的な問題)と妊娠出産に関する問題点について述べる。

はじめに

小児期にみられる貧血としては, 鉄欠乏性貧血がもっとも多く, それ以外に溶血性貧血としては遺伝性球状赤血球症に代表される先天性のものと, Coombs抗体による自己免疫性貧血に代表される後天性のものがあ, これら以外に血液専門医の診断や治療が必要な再生不良性貧血や白血病などがある。

本特集において, 乳幼児期鉄欠乏性貧血の発達・知能への影響は「鉄欠乏性貧血—食育の観点から—」の稿で論じられ, 長期輸血に伴う合併症は「小児に対する輸血療法」の稿で詳述される。また, 再生不良性貧血や造血幹細胞移植に関連する合併症やQOLの問題も他稿で論じられている。白血病などの小児がんにおいては, 特有の後期合併症とQOLの問題がある¹⁾ので, 本稿では, 小児期貧血のうち遺伝性球状赤血球

症をはじめとする先天性溶血性貧血とFanconi貧血・Diamond-Blackfan貧血などの小児期に特有の比較的まれな貧血疾患のlate effects(後期合併症)とQOL(移植症例を除く)に関して解説し, 生活管理上の注意点や成人期医療への移行における問題点などについて述べる。

先天性溶血性貧血(遺伝性球状赤血球症・赤血球酵素欠損症・サラセミア・不安定Hb症)に関して²⁾³⁾

1. 治療²⁾⁴⁾

先天性溶血性貧血に対しては, 摘脾がもっとも有効な治療法である。摘脾の適応や欧米のガイドラインについては, 「先天性溶血性貧血」の稿で詳述される。摘脾後の重篤な細菌感染症(敗血症)の合併に関して, 非常にまれではあるが小児期に摘脾をした後, 成人になってから肺炎球菌による敗血症や髄膜炎を合併したとい

う報告⁵⁾もみられ、成人期以降も注意が必要である。そのため最近では、部分摘出(70~80%摘出, partial)にとどめる工夫や、ごく少量脾臓を残す方法(93~99%摘出, near-total)なども検討されている。

また最近では、摘脾の後期合併症として感染症以外に心血管病(とくに血栓症や肺高血圧症)が指摘されており⁶⁾⁷⁾、軽症例における摘脾の適応は慎重に選択する。なお、輸血を長期間必要とする例では、鉄過剰症の可能性をいつも念頭において、「小児に対する輸血療法」の稿を参考に除鉄療法を併用する。また、サラセミアや異常ヘモグロビン(以下、Hbと略す)症に対しては、造血幹細胞移植も行われる。

2. 外来通院中・長期生活管理の留意点

1) 学校生活の留意点(表1)

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(以下、G6PDと略す)異常症や不安定Hb症などでは、酸化作用を有する薬剤(とくに解熱薬、サルファ薬、抗マラリア薬)の服用により溶血発症をおこすことがある。感染症罹患そのものも誘因となるが、薬剤投与を受けていることが多く、誘因を特定できないことも少なくない。急性溶血発作の予防のためソラマメの摂取を避け、薬剤を服用する際には主治医に相談するように患者や家

表1 グルコース-6-リン酸脱水素酵素異常症の溶血発作の原因(文献8)9)より引用)

1. 医薬品

プリマキン(抗マラリア薬)
 スルファメトキサゾール(サルファ薬)
 ナリジクス酸(キノロン系抗生物質)
 ドキソルピシン(抗腫瘍薬)

2. 化学物質

ナフタレン(防虫剤)
 メチレンブルー(染色剤)
 トルイジンブルー(染色剤)

3. 食物

そら豆(実, 花粉)

4. 病態・疾患

感染症(ウイルス, 細菌)
 糖尿病性アシドーシス

族に指導する⁸⁾⁹⁾。

2) 気をつけるべき感染症

遺伝性球状赤血球症を含むすべての遺伝性溶血性貧血では、骨髄で赤芽球系過形成になっているため、パルボウイルスB19感染などにより骨髄無形成発症をおこすことがある。その際、貧血は急速に出現し心不全に至ることもあり、輸血が必要となることが多い(詳しくは「先天性溶血性貧血」の稿を参照)。

3) 高ビリルビン血症の持続による胆石症

10歳以下ではまれといわれているが、成人では半数以上の患者で認められる。溶血の著明な患者や体質性黄疸を合併する例では胆石症の頻度が高く、しかも小児期から認められることが多くなる¹⁰⁾。急性腹症などの際に、胆石症発作を念頭において診察することが必要になることもある。

3. 患者・家族への支援

1) 病名告知と遺伝カウンセリング¹¹⁾

① 遺伝性球状赤血球症

多くは常染色体優性遺伝様式をとるが、中には常染色体劣性遺伝を示す例や孤発例もある。

② G6PD異常症

伴性劣性遺伝様式をとり、臨床上問題となるのはヘテロ接合の男性にほぼ限られる。

③ ビルビン酸キナーゼ(PK)異常症

常染色体劣性遺伝であり、臨床上問題になる溶血を呈するのはホモ接合ないし異なる二つの異常遺伝子の複合ヘテロ接合症例の場合である。

④ サラセミア

わが国のβサラセミアは軽症型であるヘテロ接合症例が大部分で、中間型(おもにホモ接合、複合ヘテロ接合)が6.4%を占める。注意すべき点は、ヘテロ接合症例の血族結婚により重症サラセミアが出現しうることである。

⑤ 不安定Hb症(先天性Heinz小体性貧血)

常染色体優性遺伝で、慢性溶血や薬剤惹起性溶血をきたすのはヘテロ接合である点が重要で

ある。ホモ接合は致死的と考えられる。

2) 小児慢性特定疾患治療研究事業

2005年の制度改正により、軽症と認められるものは対象外となるなど、疾患名と疾患の状態により承認基準が変更されており、下記のような条件がつけられているので申請の場合には注意が必要である。

①遺伝性球状赤血球症・G6PD異常症・ピルビン酸キナーゼ (PK) 異常症

検査で、血中Hb値10.0 g/dL以下、または赤血球数350万/ μ L以下の状態が持続する場合。

②サラセミア・不安定Hb症

治療で、継続的に補充療法もしくは除鉄剤の投与を行っている場合、または造血幹細胞移植を実施する場合。

4. 成人への移行例の問題点

1) キャリーオーバー症例 (結婚・出産) の抱える問題

遺伝性球状赤血球症では感染症、生理・妊娠や薬剤投与、軽症サラセミアでは感染症や妊娠、G6PD異常症では感染症や糖尿病性アシドーシスに伴い、急激な貧血の増悪や溶血発症がみられることがある⁸⁾。また、遺伝様式により疾病

罹患の危険性が異なるので、遺伝相談では遺伝様式に関する正確な情報を伝える。

2) サラセミアの神経認知力と成人移行の問題^{12) 13)} (表2)

Economouら¹⁴⁾は、 β サラセミア32例 (平均年齢14.5歳) の神経認知学的な検討を行い報告している。脳幹聴覚反応、視覚・感覚誘発反応で異常を示したのは1名のみであったのに対し、神経伝導速度は6名 (18.8%) で異常を示し、総合的なIQが異常値を示したのは36.4%で、22小児例のうち8名はIQが85未満 (8名中3名は70未満) であった。しかし、知能予後に影響を与える危険因子は抽出できなかったと報告している。

Musallamら¹⁵⁾によると、サラセミアの生命予後の改善とともに、小児期から成人期に至る過程で種々の問題がおきているとされる。

表2¹⁵⁾に示したように、成人医療施設にはサラセミアの専門家がいないうえ、小児サラセミアセンターでは成人医療の専門家や心理専門家がいな。そのため、成人期に移行したサラセミア症例の診療やケアが十分に行えない状況になっていると指摘している。ただし、この問題

表2 サラセミアにおける成人期ヘルスケア移行の問題点 (文献15) より引用)

ドメイン		問題点	推奨
臨床	診療形態	ハードウェア	機器の変更
	スタッフ・専門家	小児サラセミアセンターに成人医療専門家や心理学者がいな 成人医療施設にサラセミア専門家がいな 成人医療移行の問題への関心の欠如	不足しているスタッフを雇用 資金や方針の提供
研究		成人期の医療移行に関する研究の欠如	社会心理学的な研究を増やし、コンプライアンスを改善させるような治療方式を確立する
社会心理	教育	病気の自然歴に対する認識	社会心理的なサポート
	自立	身体的	財政的・指導的サポート
		心理的	社会心理的なサポート
	就労	治療や疲労感による長期欠勤	社会心理的なサポート
	人間関係	恥ずかしさや社会の不寛容により制限される	社会心理的なサポート
	結婚	財政的、性的、感情的な重荷	社会心理的なサポート
	精神的問題	精神疾患に罹患しやすい	社会心理的なサポート

は生命予後の改善した小児期発症疾患に共通の問題である。

Fanconi貧血・Diamond-Blackfan貧血の長期的な問題点

1. Fanconi貧血 (図)

Fanconi貧血の最近の知見に関しては、「先天性再生不良性貧血 (遺伝性骨髄不全症候群)」の稿で詳しく述べられているが、長期的な問題点として重要なのは、骨髄不全と発がんである。

Kutlerら¹⁶⁾によると、International Fanconi Anemia Registry (IFAR)における754人の患者のうち、図に示したように601人(80%)は骨髄不全を発症し、173人(23%)には合計199の腫瘍を認めた。これらの腫瘍のうち、120人(60%)は血液腫瘍であり、79人(40%)は固形腫瘍だった。骨髄不全と血液腫瘍、固形腫瘍を40歳までに合併する累積的な発症率は、それぞれ90%、33%、28%で、年齢が進むにつれて増加した。単変量解析では、C群がA群やG群に比べて早期に骨髄不全に陥る傾向があり、生命予後も不良で、多変量解析ではFANCC突然変異($P=0.007$)と造血幹細胞移植($P\leq 0.0001$)が予後不良因子であったと報告されている。

また最近、ドイツのFanconi貧血登録から181

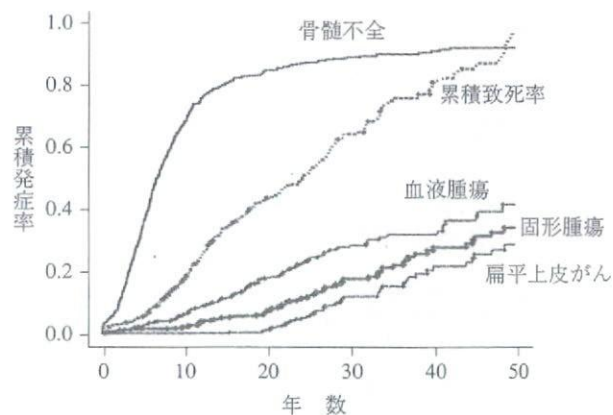


図 Fanconi貧血における後期合併症の経年的累積発症率 (文献14)より引用)

国際Fanconi貧血登録(IFAR)における754例の追跡(中央値10.6年)の結果、601例(80%)では骨髄不全、173例(23%)で199の発がんが認められ、生存期間の中央値は24年であった

例の追跡調査結果が報告された¹⁷⁾。最初の有害事象として、骨髄不全66例、急性骨髄性白血病14例、固形腫瘍10例が認められた。相対危険は、なんらかのがん44、固形腫瘍26と急性骨髄性白血病868で統計学的に有意の増加を認めた。とくに相対危険が高かったのは、食道がん6281、外陰部がん2411、頭頸部がん240、乳がん34と脳腫瘍23であった。橈骨の異常/欠損と5項目の先天異常スコアが、骨髄不全の有意な危険因子であった。10歳までの累積的な骨髄不全の発症率は、12.6~84%と幅広いバリエーションがみられた。骨髄不全の相対危険は、相補群G対Aで2.2、C対Aで5.4であり有意に高かったと報告されている。

またFanconi貧血では、がん好発以外に種々の内分泌障害がみられる。Giriら¹⁸⁾は、米国National Institutes of Healthにおいて45例の患者(2~49歳)をレトロスペクティブに調査し、低身長または成長ホルモン欠乏症(51%)、甲状腺機能低下症(37%)、正中脳形成異常(17%)、これらの患者は著明な低身長を伴い60%は成長ホルモンが不足していた)を含む73%で内分泌学的異常が存在することを明らかにした。その他に、耐糖能異常(39%)、肥満(27%)、高脂血症(55%)、メタボリックシンドローム(21%)を認め、思春期/後思春期患者の65%は性腺機能不全を呈した。18歳以上の症例の92%は骨減少症または骨粗鬆症を有しており、Fanconi貧血において内分泌機能不全は小児と成人で広範囲にわたるため、ともすれば進行性・致死疾患の面ばかりに目が向きがちだが、内分泌障害に対する適切な対応は患児のQOLを改善させる可能性が高く、重要と考えられる。

Fanconi貧血の妊娠についても複数の報告があり、Alterら¹⁹⁾は16歳以上に達している女性110人の15%は妊娠可能で、合計26回の妊娠について検討を行い報告した。19人が出生に至り18人が生児を得ている。貧血または血小板減少は妊

表3 Diamond-Blackfan貧血症例の後期合併症 (文献23) より引用)

	初期治療		
	ステロイド単独 (n=13)	ステロイド+輸血 (n=43)	輸血単独 (n=16)
ヘモジデロシス	—	16	7
易感染性* ¹	—	10	3
骨折	—	2	—
高血圧	1	2	1
白内障	—	2	—
思春期遅発	—	2	2
思春期早発* ²	—	2	—
女性化乳房* ²	—	1	—
その他* ³	—	5	—
複数	—	12	5

*¹: ステロイドと輸血を受けていた10例中4例、輸血単独の3例全例が摘脾を受けていた

*²: これらの症例は、男性化ホルモンの投与を受けていた

*³: その他のものとしては、関節炎2例、糖尿病1例、角膜潰瘍1例

娠中の10例の患者で悪化したが、その後5例は改善された。7例には、血液学的な問題はなかった。妊娠を経験した患者のうち7例はがんを発症し、その後2例は血小板減少性出血で死亡した。周産期の死亡はなく、血液学および産科の側面から対処可能であると報告している。その後、Fanconi貧血症例の造血幹細胞移植後の妊娠も報告されている²⁰⁾。

2. Diamond-Blackfan貧血²¹⁾ (表3)

Diamond-Blackfan貧血は先天性に赤芽球系のみが障害され、他の血球系には異常を認めず、赤芽球系造血前駆細胞の異常と考えられている。乳児早期に発症し、家族歴がみられることもある。貧血のほかに、約30%の症例で頭部顔面の異常、上肢の異常、低身長などの奇形を認める。その他、知能障害、腎奇形、先天性心疾患などを認めることがある。ステロイドは約70%の症例に有効であるが、半数は定期的な輸血を必要とし、ステロイド抵抗例には造血幹細胞移植を考慮する²²⁾。

Janovら²³⁾は、72例のDiamond-Blackfan貧血症例の経過観察(中央値14.4年)結果を報告しているが、表3に示したように、64%の症例で

なんらかの合併症が認められ、ヘモジデロシスが23例(33%)でもっとも多く、成長障害18例(25%)、易感染性13例(18%)、4例が急性骨髄性白血病(AML)を発症した。また、Liptonら²⁴⁾によるDiamond-Blackfan Anemia Registryの検討でも、354例中6例(骨肉腫3例、骨髄異形成症候群(MDS)1例、結腸がん1例、軟部組織肉腫1例)に発がんが認められており、Fanconi貧血ほどではないにせよ重要な問題である。

Faivreら²⁵⁾は、Diamond-Blackfan貧血26人の女性で64回の妊娠を検討した。合併症は42回の妊娠(66%)でみられ、流産、子癇前症、子宮内胎児死亡、子宮内発育遅滞、胎盤後血腫、早期産と胎児奇形であった。出生児34人(53%)のうち、13人ではその後Diamond-Blackfan貧血を発症した。とくに予後に関係する危険因子は抽出できなかったが、脈管胎盤起源の合併症のために、Diamond-Blackfan貧血女性における妊娠はリスクが高いと考えられる。今後は、重篤な貧血の予防と早めのアスピリンの導入による慎重なモニタリングの必要性が示唆された。

総括—成人期医療への移行の問題^{12) 15) 26)}

米國小児科学会と米国家庭医学会・内科学会の小児疾患患者の成人期移行に関するコンセンサス文書が⁶⁾ *Pediatrics* 誌に掲載されている¹²⁾ ので、最後に紹介したい。

若年成人のための健康管理移行の目的は、特別な健康管理ニーズをもつ個人が青年期から成人期へ移行するにつれて、発達上、適切な高品質の医療サービスを生涯にわたり提供し続けることで、患児の機能と可能性を最大にすることである。

①ケアを必要とするすべての者が、主治医によるケアを受けることができ、その主治医は移行に伴う問題に対応し、他科との連携の調整役となり、将来のケア計画に対しても責任をもつ。

②発達段階に応じた医療ケアの移行に関するサービスの提供において、中核をなす知識と技術を習得する。

③アップデートされた医学的なサマリーを提供し、携帯可能とする。

④14歳までにヘルスケアの移行計画を文書で渡す。1年に1回は更新する。

⑤すべての若年成人に、基本的ケアと予防的なケアの両面に関するガイドラインを示す。

⑥特殊なケアを要するすべての者が、思春期から成人期を通じ保険に加入できるようにする。

このコンセンサス文書では、小児疾患患者の成人医療への移行を確実にしていくためには、以上の6項目が重要であると述べており、わが国においても成人期の継続的ケアを必要とする、あらゆる小児疾患において取り組んでいくべき重要な課題であると考え、その一つのモデルとして、筆者自身は、小児がん経験者の長期フォローアップ上の成人医療移行の問題に取り組んでいきたいと考えている。

本研究は、平成20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」および平成20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」の補助を受けた。

文献

- 1) 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
- 2) 増田道彦:遺伝性球状赤血球症の治療方針は? EBM血液疾患の治療, 押味和夫・編, 中外医学社, 東京, 2008-2009, 2007
- 3) 土屋廣幸:先天性溶血性貧血. 小児科診療 68: 1186-1191, 2005
- 4) Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ et al.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 126:455-474, 2004
- 5) Eber SW, Langendorfer CM, Ditzig M et al.: Frequency of very late fatal sepsis after splenectomy for hereditary spherocytosis: impact of insufficient antibody response to pneumococcal infection. *Ann Hematol* 78:524-528, 1999
- 6) Schilling RF, Gangnon RE, Traver M: Arteriosclerotic events are less frequent in persons with chronic anemia: evidence from families with hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 81:315-317, 2006
- 7) Smedema JP, Louw VJ: Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. *Cardiovasc J Afr* 18:84-89, 2007
- 8) 廣野 晃: グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症. 血液症候群, 日本臨牀社, 東京, 300-303, 1998
- 9) 伊藤悦郎, 照井君典: 溶血性貧血の生活管理. 小児内科 33:1535-1539, 2001
- 10) Tamary H, Aviner S, Freud E et al.: High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:952-954,

- 2003
- 11) 小池健一, 和田敬仁: 血液・凝固・免疫不全. 遺伝カウンセリングマニュアル, 改訂第2版, 新川詔夫, 福嶋義光・編, 南江堂, 東京, 258-267, 2003
 - 12) American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians et al.: A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 110:1304-1306, 2002
 - 13) Compagno LM: Caring for adults with thalassemia in a pediatric world. *Ann N Y Acad Sci* 1054:266-272, 2005
 - 14) Economou M, Zafeiriou DI, Kontopoulos E et al.: Neurophysiologic and intellectual evaluation of beta-thalassemia patients. *Brain Dev* 28:14-18, 2006
 - 15) Musallam K, Cappellini MD, Taher A: Challenges associated with prolonged survival of patients with thalassemia: transitioning from childhood to adulthood. *Pediatrics* 121:e1426-1429, 2008
 - 16) Kutler DI, Singh B, Satagopan J et al.: A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 101:1249-1256, 2003
 - 17) Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W: Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 93:511-517, 2008
 - 18) Giri N, Batista DL, Alter BP et al.: Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2624-2631, 2007
 - 19) Alter BP, Frissora CL, Halperin DS et al.: Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol* 77:410-418, 1991
 - 20) Goi K, Sugita K, Nakamura M et al.: Natural pregnancy and delivery after allogeneic bone marrow transplantation in a Fanconi anaemia patient. *Br J Haematol* 135:410-411, 2006
 - 21) Farrar JE, Nater M, Caywood E et al.: Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35A, in diamond-blackfan anemia. *Blood* 112:1582-1592, 2008
 - 22) Mugishima H, Ohga S, Ohara A et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant* 11:601-607, 2007
 - 23) Janov AJ, Leong T, Nathan DG et al.: Diamond-Blackfan anemia. Natural history and sequelae of treatment. *Medicine (Baltimore)* 75:77-78, 1996
 - 24) Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y et al.: Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:39-44, 2001
 - 25) Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L et al.: High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica* 91:530-533, 2006
 - 26) Brannan S: Living with Diamond Blackfan anemia: a challenge toward survival. *Dimens Crit Care Nurs* 23:4-7; quiz 8-9, 2004

著者連絡先

〒104-0044 東京都中央区明石町10-1
 聖ルカ・ライフサイエンス研究所
 臨床疫学センター
 石田也寸志

Letter to the Editor

'Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy'

SIR – Although the prognosis of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) has been poor for several decades, the recent introduction of non-invasive intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) to treat respiratory failure in patients has resulted in an extension of life expectancy. Therefore, heart failure and feeding impairments have become more critical for these long-term survivors. Although the mechanisms underlying the respiratory and cardiac complications have been elucidated, the pathogenesis of the feeding impairments in DMD has not been clarified. So, this study aimed to evaluate the feeding abilities of patients with advanced-stage DMD using videofluorography (VF), which has been established as a standard method to evaluate swallowing function, and compare the results with their clinical symptoms.

Five patients with advanced-stage DMD were evaluated for this study. Patient age ranged from 18 to 24 years at examination, and all patients were non-ambulatory. Three patients needed NIPPV during sleep periods only, due to chronic hypoventilation, and one suffered from mild heart failure and had taken an angiotensin-converting enzyme inhibitor every day. Informed consent was obtained from all patients and their parents. A questionnaire for patients was prepared to evaluate any subjective symptoms of dysphagia. Feeding dysfunction was evaluated in four different phases: oral preparatory, oral, pharyngeal, and oesophageal.

The oral preparatory phase assessment targeted the difficulties in bringing food to the mouth or opening the mouth. In the oral phase, dryness of the mouth, impaired chewing, biting of the tongue, or difficulties in keeping food in the mouth were assessed. In the pharyngeal phase, we analyzed

the repeated attempts to swallow, foods sticking in the throat, clearing of the throat, choking, or nasal reflux. Finally, in the oesophageal phase, regurgitation and heartburn were evaluated.

The severity of feeding dysfunction was graded as follows: –, never or rare; +, occasional (once per wk or less); ++, frequent (daily or many times per wk). The head and neck positions and overall postures were also evaluated in two phases: in the oral preparatory phase, we assessed the difficulty in bringing food to the mouth and opening the mouth; and in the oral phase, the inability to tighten the lips and the lower jaw movement during mastication were investigated. VF was performed in all five patients at our hospital as follows: the same food and liquids that patients had used daily were used, and mixed with the same amount of a non-ionic water-soluble contrast medium. In this examination, Iohexol (Daichi Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan) was used to minimize the risk of complications due to aspiration. Each patient was examined during the intake of liquids, and solid or soft foods respectively, based on the food texture they usually preferred. Quantitative evaluation of the swallowing movements at the oral and pharyngeal phase was performed using lateral fluoroscopic images. Observations were made according to previously described diagnostic characteristics.¹ The total examination time was less than 5 minutes.

Table I shows patients' feeding dysfunctions. In the oral preparatory phase, occasional difficulties in bringing food to the mouth were observed in all patients. In the oral phase, three patients occasionally bit their tongues due to an enlarged tongue. Only one patient reported impaired chewing although all patients preferred soft textured foods. In the pharyngeal phase, three patients frequently complained of difficulties in swallowing, food sticking in their throats, and/or needing to clear their throats. One patient experienced nasal reflux, and another choking. In the oesophageal phase, there was no complaint, including

Table I: Feeding dysfunction of the five patients with Duchenne muscular dystrophy

Patient number	1	2	3	4	5
Oral preparatory phase					
Difficulties in bringing food to the mouth	+	+	+	+	+
Difficulty in opening the mouth	–	–	–	–	–
Oral phase					
Dry mouth	–	–	–	–	–
Impaired chewing	++	–	–	–	–
Tongue biting	+	–	+	–	+
Pharyngeal phase					
Repeated attempts to swallow	+	++	++	–	–
Food sticking in the throat	–	++	++	–	+
Clearing the throat	–	+	+	+	–
Choking	–	–	+	–	–
Nasal reflux	–	–	–	–	+
Oesophageal phase					
Regurgitation	–	–	–	–	–

Severity of feeding dysfunction was graded as follows: –, never or rare; +, occasional (once per wk or less); ++, frequent (daily or many times per wk).

regurgitation or heartburn. In the evaluation of swallowing, two patients were in their wheelchairs, and three others used Japanese legless chairs. During the entire mealtime, all patients leant forward supporting their trunks using the adjustable table. While masticating, they swung their heads back and forth repetitively to aid bolus transport, and no patient was sitting upright and still. Three patients required some assistance during eating. Two others were able to bring food to their mouths on their own; however, the table was lined up with their mouths. Overall, all patients had difficulties bringing food to their mouths. They were able to close their lips tightly and move the lower jaw without any observable difficulty during mastication. The findings of the VF study are summarized in Table II. Malocclusion was seen in all patients. The mastication time ranged from 8 to 21 seconds. Food leaked into the pharynx during chewing, due to disturbed function of the tongue in all patients. They also exhibited weak pharyngeal contraction or vermicular movements to transport food. The mean pharyngeal transit times of the bolus were 0.15 to 0.42 seconds for liquids, 0.33 to 0.38 seconds for soft food, and 0.30 to 0.49 seconds for solid food. Elevations of the hyoid bone and the larynx on swallowing were observed in all patients, but the epiglottis did not tip downward to close the laryngeal vestibule in three patients due to insufficient elevation (less than the height of the C5 vertebra) of the hyoid bone. Moderate food retention was seen at the valleculae and piriform sinuses in four patients. Aspiration and penetration were not observed in any patient.

Feeding problems are major concerns in most patients with neuromuscular diseases, including DMD, during the course of the disease.² VF has been established as a standard method to evaluate swallowing function, but there are few studies reporting on the use of VF in DMD patients. Our study showed some discrepancies between the clinical symptoms

and the results of the VF study, particularly in the oral preparatory and oral phases of patients with advanced DMD. Particularly, the VF study showed that all patients had apparent functional impairment, despite the limited number of complaints from these patients.

In a previous case-control study, a significant number of patients with DMD complained of upper gastrointestinal dysfunction compared to their age-matched controls.³ These symptoms were noted in both the oral and pharyngeal phases. Among them, chewing difficulty was common and gradually progressed with age.⁴ In our study, no patient reported any difficulty in opening their mouths, or keeping food in their mouths. Only one patient complained of chewing impairment. However, all patients exhibited malocclusion, struggled to manipulate food in their mouths, and showed insufficient movement of the tongue. These discrepancies might be due to patients' adaptation of their difficulties in feeding. More likely, patients gradually adjusted their diet to compensate for their feeding difficulties, and thus did not recognize the problems. The VF study showed that there were some food residues in the valleculae or piriform sinus in four patients, indicating a reduction in the strength of pharyngeal peristalsis, and it was noted that some food got 'stuck' in the throats of three patients. During swallowing, the epiglottis could not cover the larynx completely in three patients, and two patients showed incomplete elevation of the hyoid bone.⁵ Only one patient experienced choking during daily meals, but the VF study did not indicate delayed food movement as the cause of choking. Penetration or aspiration was not seen in any patient. Therefore, it was suggested that apparent aspiration was not always present, although silent aspiration could not be excluded.

Patients with advanced DMD experience swallowing disturbance of various degrees, and they spontaneously prefer

Table II: Videofluorography of the five patients with Duchenne muscular dystrophy

Patient number	1	2	3	4	5
Oral phase					
Malocclusion	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mastication time for food, s	10	21	8	17	9
Incomplete closure of the tongue to the soft palate during mastication	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Abnormal leakage of food to the pharynx during mastication	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Weakness of pharyngeal contraction or vermicular movements	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pharyngeal phase					
Mean pharyngeal transit time of food (SD)					
Liquid, s	0.42 (0.16)	0.27 (0.17)	0.38 (0.13)	0.32 (0.16)	0.15 (0.10)
Soft food, s	0.38 (0.16)	0.33 (0.17)	NT	NT	NT
Solid food, s	NT	NT	0.30 (0.17)	0.49 (0.13)	0.47 (0.14)
Degree of hyoid bone elevation during swallowing (/height of the C5)	0.7	0.8	1.0	1.4	1.3
Incomplete closure of the epiglottis during swallowing	Yes	Yes	No	Yes	No
Retention of food in the valleculae or piriform sinuses	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Penetration or aspiration	No	No	No	No	No

NT, not tested.

modified food textures. In the present study, they did not complain frequently about feeding, but the results of the VF examinations were worse than expected. Swallowing problems might be slowly progressive in patients with advanced DMD, therefore such patients might develop a risk of aspiration or asphyxia.

In conclusion, feeding impairments of various grades were observed in all patients, therefore, appropriate evaluations using clinical findings and VF examination, and early preventative management are needed for the safe oral feeding of patients with advanced-stage DMD.

Chiya Shinonaga MD^a

Mitsumasa Fukuda MD^{a*}

Yuka Suzuki MD^a

Takasbi Higaki MD^a

Yasushi Isbida MD^a

Eiichi Isbii MD^a

Masamitsu Hyodo MD^b

Takebiko Morimoto MD^c

Nozomi Sano MD^d

^aDepartment of Pediatrics, Institute of Organ Function Integrative Medicine;

^bDepartment of Otorhinolaryngology, Institute of Medicine of Sensory Function, Ebime University Graduate School of Medicine;

^cEbime Rehabilitation Center for Children, Ebime;

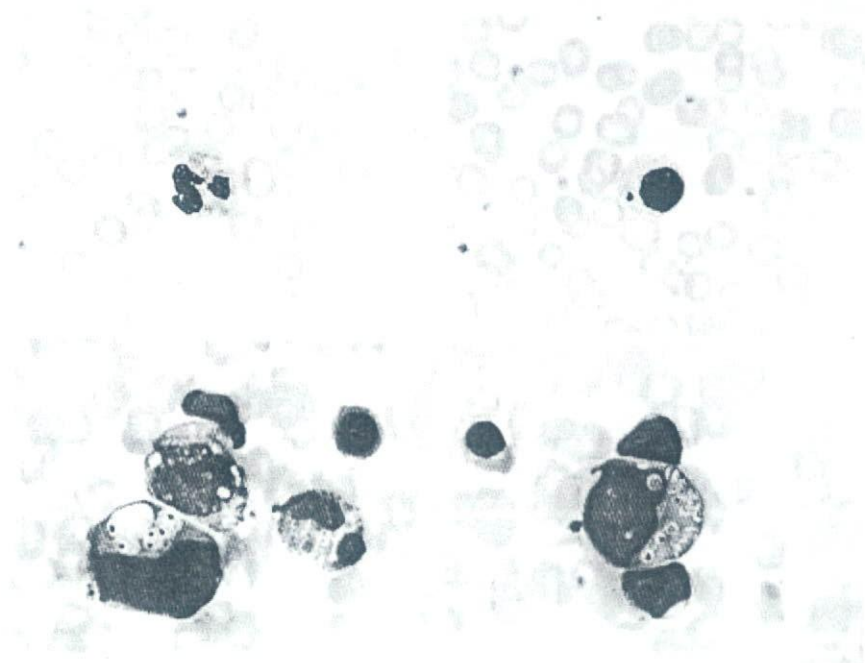
^dDepartment of Pediatrics, Minami Kyushu National Hospital, Kagoshima, Japan.

*Correspondence to second author at:

fukudami@dokidoki.ne.jp

References

1. Kawai S, Tsukuda M, Mochimatsu I, Enomoto H, Kagesato Y, Hirose H, et al. A study of the early stage of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 2003; 18: 1–8.
2. Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. *Sem Pediatr Neurol* 1998; 5: 106–15.
3. Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 742–44.
4. Pane M, Vasta I, Messina S, Sorletti D, Aloysius A, Sciarra F, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 231–36.
5. Paik NJ, Kim SJ, Lee HJ, Jeon JY, Lim JY, Han TR. Movement of the hyoid bone and the epiglottis during swallowing in patients with dysphagia from different etiologies. *J Electromyogr Kinesiol* 2008; 18: 329–35.



Chediak-Higashi 症候群

患児は、2歳2ヶ月の男児。易感染性と頭髪・皮膚の部分的白子症を主訴に来院した。祖母同士がいとこ婚。末梢血の May-Giemsa 染色で、好中球に二次顆粒分布異常、リンパ球には巨大なアズール顆粒を認めた。Peroxidase 染色で、好中球顆粒は強陽性・粗大顆粒状に染まり、リンパ球顆粒は陰性であった。 α -naphthyl-butyrate-esterase 染色では、リンパ球の一部で強陽性に染色される細胞を認めた。PAS 染色はともに陰性であった。骨髄検査では、顆粒球系に著明な空胞形成と封入体様の異常顆粒を認めた。NK 活性は極めて低値であった。以上の所見から、Chediak-Higashi 症候群と診断した。

Chediak-Higashi 症候群は、1952年に Chediak が新たな形態異常を伴う白血球異常症として報告した¹⁾。他方翌1953年、東音高秋田大名譽教授が東北大時代に巨大 peroxidase 顆粒を伴う先天異常疾患として同様の症例を報告した²⁾。佐藤彰東北大名誉教授は、これらが同一疾患であるとして、1955年に Chediak-Higashi 症候群と命名した³⁾。また、1948年に Steinbrinck によって報告された症例⁴⁾も同一疾患と思われる、Chediak-Steinbrinck-Higashi 異常と呼ぶこともある。

Chediak-Higashi 症候群の原因は、細胞内顆粒輸送にかかわる Lyst 遺伝子の異常であることが明らかにされている。その結果、NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞の細胞傷害活性の低下やメラニン色素異常による白子症が生じる。

参考文献

- 1) Chediak MM. Rev. Haematol. 7: 362, 1952.
- 2) Higashi O. Tohoku J. Exp. Med. 58: 246, 1953; 59: 315, 1954.
- 3) Sato A. Tohoku J. Exp. Med. 61: 201, 1955.
- 4) Steinbrinck W. Dtsch. Arch. Klin. Med. 193: 577, 1948.

愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学 安川正貴
愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 石田也寸志
愛媛大学医学部附属病院 診療支援部 坂東史郎

Original

Factors Affecting Final Height and Growth Hormone Provocation Tests in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia who Underwent Cranial Irradiation

Kiyohiko KAIZU, Miho MAEDA and Yoshitaka FUKUNAGA

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

頭蓋照射を受けた急性リンパ性白血病経験者における最終身長に影響を及ぼす因子と成長ホルモン分泌刺激試験の検討

海津 聖彦, 前田 美穂, 福永 慶隆

日本医科大学小児科

要旨 頭蓋照射を受けた小児急性リンパ性白血病 (ALL) 経験者 51 名を対象に, 最終身長に及ぼした因子, および成長ホルモン (GH) 分泌刺激試験の結果について検討した. 両親の身長から計算した目標身長と実際の最終身長との比 (RFT) を求めた. RFT は, 遺伝的な背景を加味した獲得最終身長の割合を表しているものと考え, この値を最終身長の評価に用いて検討を行った. RFT が 0.95 未満の経験者は 13.7%, 0.975 未満は 27.5% であった. RFT は診断時年齢と総副腎皮質ホルモン投与量と関係があったが, 性別と頭蓋照射量とは関係を認めなかった. RFT が 0.975 未満の 12 名中の 11 名は GH 分泌刺激試験の反応があり, RFT が 1.0 以上の 17 名中 3 名で GH 分泌刺激試験の反応が低下しており, 頭蓋照射を受けた ALL 経験者に対する GH 分泌刺激試験の結果は最終身長を反映していなかった.

Abstract We investigated factors that affected final height and the response to a growth hormone (GH) provocation test in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) who underwent cranial irradiation (CRI). Medical records of 51 patients (33 males, 18 females) who had undergone treatment for childhood ALL were retrospectively examined. Though the expected final height is based on parental height (target height), which is determined by genetic predisposition, we analyzed final height using the height standard deviation score (HSDS) and by calculating the ratio of final height to target height (RFT). HSDS values were within the normal distribution (between -2 and $+2$ standard deviations) in 46 of 51 patients. The RFT of 3 male and 4 female survivors (13.7%) was below 0.95, and that of 6 male and 8 female survivors (27.5%) was below 0.975. RFT was associated with age at diagnosis and cumulative doses of corticosteroid therapy but not associated with gender or dose of cranial irradiation. Eleven of 12 survivors with $RFT < 0.975$ showed a normal response to the GH provocation test, whereas 3 of 17 survivors with $RFT \geq 1.0$ showed a low response to GH provocation tests. Thus, there was no relationship between the results of the GH provocation test and final height.

Key words: leukemia, growth hormone provocation test, final height, target height, cranial irradiation

I. Introduction

Survival rates of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have improved more than 70% over the last two decades.¹⁻³⁾ Changes in therapeutic methods, such as diagnostic technology, chemotherapy, radiation, and stem cell transplantation, have contributed to improved survival rates. Maintaining a good

Received January 15, 2008; Accepted March 5, 2008

Reprint requests to Miho Maeda, Department of Pediatrics, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603 Japan

別刷請求先: 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5
日本医科大学小児科 前田美穂