

- 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 Pediatric. *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) Sunkila 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, 石田也才志, 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

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

小児外科 第40巻 第6号 別刷

(2008年6月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

■ 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“治療”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。

小児がんの治療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) “治療”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。“治療”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理解を得た後に、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、書面にも行う。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、立ち直る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、どのような状況であろ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くかかわっており、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、“治療”という言葉を用いて以下の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。小児がんの治療とは、「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療したと考えられる」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療とみなされる。“治療”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 年経過すれば治療とみなされる。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“治療”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療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）、発病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“治療”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、というふうな解釈する。

が期待される。一方、治療と判定されるまでの年数がかな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療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と身体的晩期障害. 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 : Children'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.

小児がんに対する造血幹細胞移植後の晩期合併症

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学

石 田 也 寸 志

日本小児科学会雑誌 第112巻 第10号別刷

総 説

小児がんに対する造血幹細胞移植後の晩期合併症

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学

石 田 也 寸 志

要 旨

小児がんの造血幹細胞移植後に認められる主な晩期合併症についてレビューした。移植後の晩期合併症は、全身照射と大量化学療法（いわゆる前処置に伴うもの）と慢性 Graft versus Host Disease (GVHD) によるものと大きく二つの機序に分けられる。肺障害は、移植後の晩期合併症として生命予後に関わる重要な合併症である。移植後には内分泌系の問題が生じることが多いが、成長障害・甲状腺機能障害が主なものである。骨髄破壊的な通常移植後の小児がん経験者の不妊率は 98～99% にも及ぶ。移植後は二次的な免疫不全となるため移植を受けた患者へのワクチンの再接種は不可欠であり、再接種の基準を示した。二次がんとしては、移植後 15 年の固形腫瘍累積発症率は 11% と推定されており、発症には慢性 GVHD と放射線治療が関わっている。

これらの結果は移植後の小児がん経験者の長期フォローアップの重要性を示している。欧米の主な移植グループ合同 (EBMT/CIBMTR/ASBMT) で作成された移植後長期フォローアップのスクリーニングと予防に関する推奨ガイドラインを示した。

キーワード：造血幹細胞移植、小児がん、晩期障害（晩期合併症）、二次がん、長期フォロー

はじめに

小児がん治療の進歩は著しく 5 年生存率が 70% を超えるようになり、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若年成人の 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。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¹⁾。

治療終了後晩期合併症の最大のリスク因子は原疾患の種類と病期、そして施行された治療法であり、小児がんのうち晩期合併症が特に問題になるのが、原疾患としては脳腫瘍²⁾と骨・軟部組織腫瘍。治療法としては放射線治療と特定の抗癌剤（アンスラサイクリン系、

アルキル化剤、エトポシドなど）であり、造血細胞移植は最も晩期合併症リスクの高い治療法の 1 つである。移植後の晩期合併症に関しては、欧米で優れた総説^{3)～5)}や成書^{6)～9)}が出ているが、本邦では非常に少なくまとまったものがあまりない¹⁰⁾¹¹⁾。そこで晩期合併症のうち造血細胞移植に関連したものを表 1 にまとめた²⁾。その中で慢性 Graft versus Host Disease (GVHD)、呼吸器合併症、内分泌障害、不妊・性腺障害、二次性免疫不全と再予防接種、二次がん、生活の質への影響を中心に説明を加え、最後に最近発表された移植後スクリーニングや合併症予防対策の推奨ガイドラインを紹介した。

移植後の晩期合併症機序と慢性 GVHD

小児の移植後晩期合併症を総合的に解析したデータは少ないが¹²⁾、Pitcher らの骨髄移植後 3 年以上経過した 83 例（自家 22 例、HLA 一致同胞 61 例）では、平均 3.7 種類の晩期合併症 (Total Body Irradiation (TBI) 群では 5.0 種類、非 TBI 群では 2.3 種類) を有していたとされている²⁾。

移植後に晩期合併症が生じる機序を、図 1 にまとめ

〔平成 19 年 10 月 16 日受付〕〔平成 20 年 4 月 15 日受理〕

別刷請求先：〒104-8560 中央区明石町 9-1

聖路加国際病院小児科

石田也寸志

表1 移植後の主な晩期合併症⁷⁾

臓器	治療内容	リスク因子	臨床症状	頻度*	備考
神経	化学療法— MTX 頭蓋照射	遷延する免疫不全による中枢神経感染症	白質脳症 脳血管障害 中枢神経感染症 脳腫瘍—二次がん	白質脳症: 7% 感染症: 7%	慢性GVHDとの関連があるもの—血管炎, 多発筋炎, 重症筋無力症, 末梢神経炎
心理/認知	化学療法— MTX, Bu 頭蓋照射	頭蓋照射 + TBI 幼少時照射 (< 3歳) 女性 フォロー期間	認知障害—記憶, 注意力, 知能, 空間認知, 言語力 学業成績 心理学的問題	記憶障害: 46% 言語力: 50% 特殊教育: 36% 頭蓋照射ない場合は大きな問題なし	慢性GVHDが存在すると移植後の心理・社会的適応に強く影響
歯牙・口腔	化学療法 顎部を含む照射	幼少児	歯牙: 歯根低形成, 矮小歯, 歯牙無形成, 顔面骨低形成 唾液減少, 口腔/唾液腺腫瘍	歯牙: 44-94% 唾液減少: 43%	局所照射と慢性GVHDが唾液減少と口腔内腫瘍発生に関与
眼	移植前照射 TBI ステロイド 化学療法?	TBI (特に単回照射) ステロイドの長期投与	後囊下白内障 乾燥性角結膜炎 涙の減少, 結膜炎, 角膜の欠損, 角膜潰瘍, 網膜炎	白内障: 照射なし 5.5% 分割TBI 34%, 単回TBI ~ 100%	乾燥性角結膜炎は慢性GVHDと関連強い
聴力	白金製剤— Aminoglycoside 放射線照射	幼少児では言語獲得に影響	感音性難聴 言語獲得の障害	移植前後に白金製剤を使用した場合 22-82%	
心臓	Anthracycline 大量Cy 胸部照射	移植前大量輸血 敗血症	不整脈 心筋障害 心膜炎 (心嚢液) 弁膜症	不整脈: 16% 左心不全: 25% 運動負荷時異常: 74% 心筋症: 7%	
腎臓	白金製剤 IFO 腹部照射 腎毒性薬剤	移植時の腎不全 肝中心静脈塞栓症 幼少児?	放射線腎症—慢性腎不全 血栓性微小血管障害 近位尿管障害 高血圧	GFR 低下 28% 尿管障害 45% 放射線腎症 45% 高血圧 16% 慢性腎不全 ~ 28% 末期腎不全まれ	蛋白尿やネフローゼが慢性GVHDと関係していることはまれ CyA や FK506 が腎不全を増強する
内分泌	放射線照射 化学療法— Bu, Cy	単回 TBI	下垂体: 成長の項参照 他のホルモンは不定 甲状腺: 機能低下多い 機能亢進も報告あり 甲状腺腫瘍—二次がん 副腎: 不定 膵臓: 糖尿病 メタボリック症候群	甲状腺機能低下: 単回 TBI 58%, 分割 TBI 25% 甲状腺腫瘍: 125 倍 糖尿病 8% (2 型 17%) メタボリック症候群 39%	自己免疫機序が慢性GVHDと関係している
成長	TBI, TLI 頭蓋照射 ステロイド	移植時 6 歳未満 高線量放射線 成長ホルモン欠損 低栄養? 原疾患 (サラセミア, Fanconi 貧血など)	成長障害—低身長 骨格不均衡 骨塩量減少 成人成長ホルモン欠乏症	低身長 21% <平均最終身長> 男 - 1.17SD, 女 - 0.56SD 頭蓋 + TBI: - 2.07SD TBI < 6 歳 - 3.49SD 6-12 歳 - 1.92SD 12-15 歳 - 0.37SD	慢性GVHDとの関連がある—特にステロイドの使用 成長ホルモン療法の効果は予測しにくい

た³⁾。全身照射と大量化学療法のいわゆる前処置に伴うものと慢性GVHDによるものと大きく二つの機序が

あげられる。慢性GVHDではステロイドホルモンの長期投与も相乗的に加わり高度の免疫不全がおこり易感

生殖	放射線照射 化学療法— Bu, Cy	移植時年長 女性 高放射線線量— TBI アルキル化剤総 量	思春期遅延/停止 不妊 ホルモン補充必要 男:テストステロン低 値, LH/FSH 上昇 無精子症, 乏精子症 女:無月経, E2 低値, LH/FSH 上昇 流産, 未熟児の増加 早期閉経	男: TBI 例の思春期遅 延, ホルモン補充 7% 不妊: 大量 Cy 24% Bu+Cy 7%, TBI 1% 女: TBI 例の無月経 44% 卵巣機能回復 Cy 54% TBI 10%, Bu+Cy 1% 妊娠: Cy 24%, TBI 1%, Bu+Cy 0%	慢性 GVHD との関 連なし 長期フォローが必要 不妊対策
骨・筋	化学療法— MTX 頭蓋照射 局所照射 ステロイド	年長児 (> 16 歳) 骨頭壊死は 10 歳 以下ではまれ 成長ホルモン欠 損 性腺機能低下	骨頭壊死—股関節 骨軟骨腫—多発性, まれに悪性化 骨塩量減少 骨すべり症, 側弯症	骨頭壊死—0.6% 骨軟骨腫—26% 骨塩量減少—様々	慢性 GVHD との関 連がある—特にス テロイドの使用 適切なコントロール 群を設定した上 で, 前向き研究が必要
二次がん	アルキル化 剤 VP-16 放射線照射	年少児 頭蓋照射 (特に幼 少時) 高線量	固形腫瘍 (脳腫瘍, 甲 状腺腫瘍等)—移植後 4-8 年 (5 歳未満多い) AML/MDS—移植後 早期約 2 年—特に 5- 又は 7 モノソミー	固形腫瘍: 10 年で 4%, 15 年で 11% コントロールの 60 倍 AML/MDS は自家移植 で起こりやすく, 小児 ではまれ	lymphoproliferative disorders は EBV に 関連, 同種移植後の 強い免疫抑制下で 移植後 1 年以内に起 こることが多い

*頻度はあくまで代表的な論文から引用した数字であり, 絶対的なものではなく頻度が高いものかどうかの目安である。表で使用した省略語: MTX, methotrexate; Bu, busulfan; TBI, total body irradiation; Cy, cyclophosphamide; IFO, ifosphamide; VP-16, etoposide; LH, lutenizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; E2, estradiol; AML, acute myloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; GFR, gromerular filtration rate; GVHD, graft versus host disease; CyA, cyclosporine A; FK506, tacrolimus

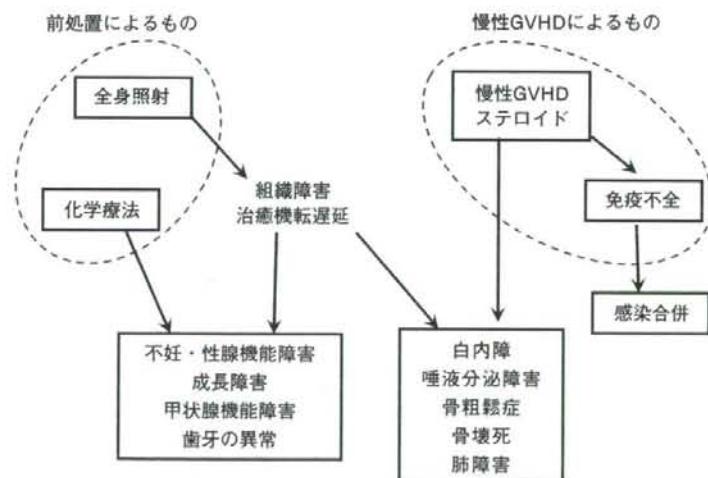


図1 移植に伴う晩期合併症の機序³⁾

染性が問題になり, 晩期合併症だけでなく Quality of Life (QOL) への悪影響が大きい¹³⁾。

慢性 GVHD は全移植患者の約半数に発症し, 現疾患死亡を除いた 10 年生存率は約 50% と生命予後に大きな影響を与える¹⁴⁾。最近では, 移植医療技術の向上に伴う生存率の向上, 非血縁者間移植や HLA 適合同胞以

外の血縁ドナーの増加, 末梢血幹細胞移植例数の増加, ドナーリンパ球輸注といった要因によって, むしろ慢性 GVHD は増加しているともいわれている。慢性 GVHD の予後因子としては, 血小板減少, 発症の仕方 (急性 GVHD に引き続いておこるかどうか), Performance status (PS) の低下, 黄疸などが報告されている。

表2 Bronchiolitis Obliterans (BO) と BO Organizing Pneumonia (BOOP) 比較²³⁾

	BO	BOOP
頻度	0-48%	< 2%
発症時期	移植後後期 (>1年)	通常100日以内
臨床症状	呼吸困難、咳、喘鳴	呼吸困難、咳、発熱
XP/CT 所見	正常、肺気腫、気管支拡張	斑状陰影、すりガラス状結節状陰影
肺機能	閉塞性 (FEV1 低下)	拘束性 (FVC 低下)
BAL	好中球優位	リンパ球優位
診断	臨床診断	病理組織
治療	ステロイド/免疫抑制剤	ステロイド
予後	反応不良、致死率高い	反応性良好、可逆的

FEV1:一秒率, FVC:努力性肺活量, BAL:肺胞洗浄液

近年よりよい予後予測モデルとして Johns Hopkins スコアが開発されたが、これは血小板数、皮膚病変の程度、progressive 発症の3因子のあるなしでスコア化し、低リスク、中間リスク、高リスクの3群に分類するもので、予後との良好な相関がみられている¹⁵⁾。一方 IBMTR (Inter-national Blood and Marrow Transplant Registry) も予後予測スコアを発表しているが、Karnovsky スコア(PS)、慢性下痢、体重減少、皮膚病変、口腔病変を指標にするものである¹⁶⁾。

このような状況の中で NIH (National Institutes of Health) から慢性 GVHD の定義と分類に関してコンセンサス文書が発表された¹⁷⁾。重症度分類としては、PS、皮膚、口腔、眼、消化管、肝、肺、関節/筋膜、生殖器のそれぞれにつき0点から3点までの4段階スコアを行い、総合的に軽度:1-2臓器に限定され、最大スコア1点以下のもの(肺のみはスコア1点でも中等度と見なす)、重度:最大スコアが3点または肺のスコアが2点以上と3段階に分類するものである。難治性の慢性 GVHD に関しては、mycophenolate mofetil, thalidomide, hydroxychloroquine, sirolimus, extracorporeal photopheresis (ECP)、各種のモノクローナル抗体製剤 (CD20 抗体: rituximab, IL-2 receptor α 阻害剤: daclizumab, TNF α 阻害剤: infliximab) など種々の治療が試みられているが著しい効果は認められないことが多い¹⁸⁾。

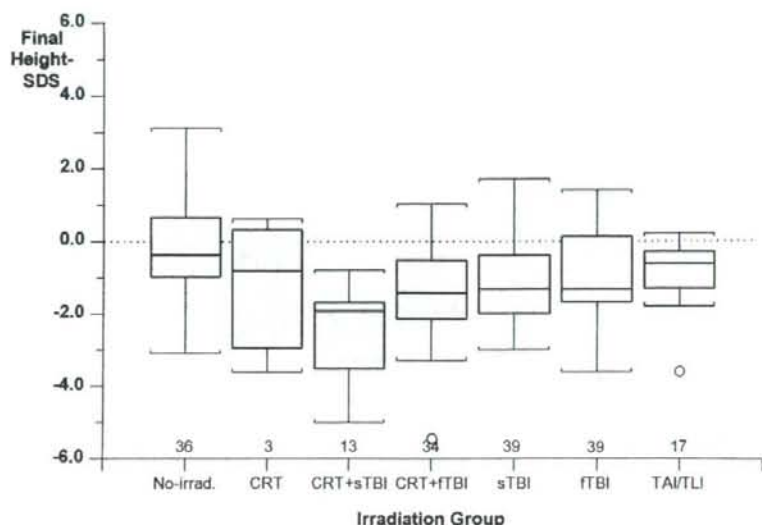
呼吸器合併症

呼吸器(肺)障害は、造血細胞移植後の晩期合併症として生命予後に関わる重要な合併症である。一般に、移植後は一過性に DLco で測定されるガス拡散能が低下するが、合併症がない限り、拘束性障害(努力性肺

活量 FVC 低下)や閉塞性障害(一秒率 FEV1 低下)などは軽度にとどまると言われている^{19,20)}。Seattle の215例の解析では閉塞性障害9%、拘束性障害28%、混合型3%とされている²⁰⁾。最近移植後小児の肺障害に関して包括的な総説が発表された^{21,22)}が、非感染性の晩期のもので重要なものは Bronchiolitis Obliterans (BO) と Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) であるので、この二疾患を比較して表2にまとめた²³⁾。BO は自家移植での報告はまれであり、BO 発症危険因子として確実なのは同種移植であることと progressive 型慢性 GVHD であった。また危険性が高くなるのが De novo/quiescent 慢性 GVHD、高年齢、移植前閉塞性肺疾患既往、移植早期の呼吸器ウイルス感染症であり、低ガンマグロブリン血症や胃食道逆流なども危険因子となる可能性がある。BO はほとんどの症例で徐々に始まり、発熱を伴うことはまれで、臨床症状としては乾性咳嗽(60-100%)、呼吸困難(50-70%)、喘鳴・副鼻腔炎などで20%は無症状である。理学的には、肺気腫状・呼吸音減弱・喘鳴・呼吸延長などが見られ、通常ラ音は認めず、胸部 X 線・CT 写真でも肺気腫状の所見を示すが浸潤影を欠く。肺機能検査で、FEV1/FVC<0.7 及び FEV1<75% (予測値)の所見が見られ、感染症が否定され気管支拡張剤の効果乏しいことで、気管支喘息なども鑑別される。胸部 X 線・CT 写真で、通常斑状・結節状陰影を示す BOOP は、ステロイド反応性が良好で多くの症例で可逆的なのに対して、BO は治療反応性も極めて不良であり予後不良とされている。

内分泌合併症

造血細胞移植を受けた患者のほとんどに何らかの内分泌系の問題が生じる^{24,25)}。その障害の程度は移植前に

図2 骨髄移植後の成長障害 (EBMT)²⁶⁾

それぞれのグループ上の数字は症例数を示し、ボックス自体は25パーセンタイルから75パーセンタイルを示しており、ボックスの上下の線は3パーセンタイルから97パーセンタイルを示した。図中の省略語は SDS: standard deviation score, No-irrad.: no irradiation, CRT: cranial radiation therapy, sTBI: single-dose total body irradiation, tTBI: fractionated total body irradiation, TAI: thoraco-abdominal irradiation, TLI: total lymphoid irradiation

原疾患に対して行われた治療に加えて、前処置として施行される抗がん剤大量療法やTBIが大きく関わる²⁶⁾。そのため成長、生殖、甲状腺、そして糖・脂質代謝にその影響が出やすい²⁴⁾²⁵⁾。

1) 移植後の成長障害

移植を受けた患者の成長に作用する因子は遺伝的な因子、栄養摂取の状況、ホルモンや治療の影響など様々で、視床下部一下垂体への照射による成長ホルモンの分泌不全または分泌異常が最もよく知られているが²⁷⁾²⁸⁾、直接骨の成長が障害される機序も重要である³⁰⁾。

成長ホルモン欠損症の発症率は研究によって異なり、その範囲は20~70%と大きい²⁹⁾³¹⁾。図2に示したEBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) のデータでは、成長障害に関して頭蓋照射とTBIによる相乗効果が見られ、放射線照射方法によっても影響を受ける²⁷⁾。成長ホルモン補充の効果に関しては一定せず、放射線によって生じた成長の遅れはホルモン補充によって好転するということが知られているものの²⁹⁾³¹⁾、そのcatch-up growthは不十分とするものが多く、骨の成長自体が障害されている可能性がある³¹⁾。分割全身照射後は、座高の減少が著しく、それはホルモン補充によっても改善しないことが最近報告された³²⁾。

2) 甲状腺機能障害

甲状腺機能障害に関しては単回TBIの場合、甲状腺機能低下症の発症率は最高70%となり、これに対して分割照射の場合では15%~20%と言われている³³⁾³⁴⁾。代償性甲状腺機能低下症の発症時期の中央値は移植後12か月で、おそらく一過性であろうと思われる。石黒らは9歳未満で移植した症例では代償性甲状腺機能低下が有意に多く、移植児年齢がリスク因子であると報告している³⁵⁾。TBIを含まない前処置を受けた患者でも、10~15%には代償性甲状腺機能低下症が認められるという報告がある³⁶⁾が病因は解明されていない。甲状腺ホルモン補充は比較的容易であり、機能低下の疑われる症例では、積極的に補充を考慮する必要がある。

3) 糖尿病とメタボリックシンドローム

移植により、耐糖能障害や2型糖尿病発症リスクが高まる可能性があり、リスク因子として肥満、糖尿病家族歴、運動不足、食生活、成長ホルモンの使用、そして人種などが挙げられる³⁷⁾。Bakerらの研究では1,089名の患者を対象に糖尿病・高血圧などの調査を行ったところ、同胞に比べて糖尿病は3.65倍、高血圧は2.06倍発症リスクが高いという結果であった³⁸⁾。Seattleグループで748名の患者を対象に2型糖尿病に関する調査を行ったところ、フォローアップ期間の中央値は11年で34名にその発症が認められ、白血病の

表3 前処置別の造血細胞移植後性腺機能回復・妊娠

性別	年齢	前処置	症例数	性腺機能回復	妊娠
女性	思春期以降	Cy	103	56 (54%)	25
		BuCy	73	1 (1.4%)	0
		TBI-10Gy	50	16 (32%)	2
		TBI-12Gy	270	26 (9.6%)	4
		TBI > 14Gy	203	11 (5.4%)	1
男性	思春期以降	Cy	109	67 (61%)	25
		BuCy	46	8 (17.4%)	3
		TBI-10Gy	71	14 (19.7%)	3
		TBI-12Gy	226	37 (16.4%)	2
		TBI > 14Gy	166	30 (18.1%)	1
性別	年齢	前処置	症例数	2次性徴の回復	妊娠
女児	12歳以下	Cy	29	26 (90%)	不明
		BuCy	8	4 (50%)	
		TBI-10Gy	21	7 (33%)	
		TBI > 12Gy	70	39 (56%)	
男児	12歳以下 精巣照射なし	Cy	27	24 (89%)	不明
		BuCy	9	4 (45%)	
		TBI-10Gy	25	5 (20%)	
		TBI > 12Gy	66	32 (48%)	

(Sanders JEの講演からシアトルグループの最新データSandersの許可を得て引用)

長期生存者の9%がこの2型糖尿病を発症し、特にCMLの患者が最も高い発症リスクを示した³⁰⁾。2型糖尿病よりも発症率が低い1型糖尿病に関しても、一般母集団の3倍の発症率を示し、患者のほとんどが過度の肥満ではないにもかかわらず比較的早い時期の発症がみられた。

移植後の高インスリン血症と高トリグリセリド血症もよく知られており⁴⁰⁾、今後は脂質代謝異常やメタボリック症候群など生活習慣病に関する注意深い経過観察が重要となると思われるが、この点に関しては杉田らの総説¹¹⁾を参照されたい。

不妊・性腺機能障害

Socieらのまとめ³¹⁾によると、移植症例約18,000人で移植後に妊娠可能だったのは、女性で1~2%、男性パートナーでも0.5~1.8%であり、移植後の不妊率は98~99%にも及び、再不妊で5~10%が妊娠可能なとは対照的である。また性腺機能の回復率では、再不妊では半数以上の人は回復するのに対し、busulfan大量療法やTBIを使用する悪性腫瘍では女性で1~30%、男性で16~20%しか回復せず、BEAMなどの前

処置だと性腺機能の回復はほとんどみられなかった。

小児のみを対象にしたデータはまだ少ないが⁴¹⁾、Seattleグループの最新データでは、表3に示したように前処置による差が見られており、busulfan大量療法やTBIを使用した場合の性腺回復率は成人よりやや高い傾向であった。また移植を行う時期の問題として、女性では思春期後移植例との比較で、卵巣機能の回復は思春期前移植例の方が良いようではあるが、約半数では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を発症し、エストロゲン補充療法を必要としている。思春期における発育・発達と規則的な月経周期を得るためには、産婦人科の協力でKaufmann療法を行う必要が出てくる。男性に関しては、石黒らが精巣の遮蔽により精巣容量と性腺機能を保護できる可能性があると報告しているが、妊孕性の保持は困難なようである⁴²⁾。

今後移植成績が向上するにつれて、TBIやbusulfan使用前に妊孕性温存の選択肢に関する説明や話し合いが重要となり、思春期以降の男子であるならば精子保存も期待できる手段となる⁴³⁾が、卵巣組織あるいは卵子の保存に関してはまだ実験段階である⁴⁶⁾。

骨髄非破壊的前処置で期待される効果として、小児では急性期の前処置による合併症の軽減よりも晩期合

図3 移植後の免疫不全機序³⁾

併症の軽減に対する期待が大きく、内分泌系特に性腺機能温存が可能かどうかに関して今後長期フォローアップの結果が注目される⁴⁾。

二次性免疫不全と予防接種

1) 造血細胞移植後の免疫不全⁴⁾ (図3³⁾)

同種移植⁵⁾と自家移植⁶⁾では免疫再構築が大きく異なり、CD34陽性細胞の純化やT細胞除去などの細胞処理法によっても大きく影響される。例外はNK細胞であり、移植細胞にかかわらず、NK細胞の回復は一般に移植後2、3か月でみられ、2年間は高い活性を示す⁵⁾。好中球機能も比較的早期に回復するが、慢性GVHDや抗体産生能などの影響を受ける。それに対してT細胞の回復は、移植細胞の種類、細胞処理法、ドナー源、患児の年齢等の影響を受け、B細胞と比較するとT細胞の回復にはもっと長時間を要する⁵⁾。慢性GVHDの発症がなければ、免疫の再構築は一般には約2年で完了すると言われている。図3に示したように、胸腺機能障害も加わり慢性GVHDは免疫の再構築を阻害するが、その原因はGVHDの治療に使用される免疫抑制剤やステロイド剤だけでなく、GVHDそのものを引き起こすT細胞機能異常も関わっている。GVHD発症がなければ、マイトジェン反応はIgGとIgMの産生と共に通常数か月で正常に戻るが、IgAの回復はもう少し時間がかかる。免疫回復の遅れはカリニ肺炎、水痘、サイトメガロウイルス、EBウイルス、アデノウイルス⁴⁾などの日和見感染症の引き金になる恐れがある。

2) 移植後の再予防接種 (表4)

移植患者では、移植前に受けていたワクチン接種による抗体が消失しており、慢性GVHDを発症した場合、ウイルスだけでなく肺炎球菌やインフルエンザ桿菌による感染症発症リスクも高まる³⁾。それゆえ移植を受けた患者へのワクチンの再接種は不可欠であ

る³⁾。最近ワクチン接種計画のガイドラインがEBMT等から報告されているので表4にまとめた³⁾。一般に慢性GVHDの発症がない場合、移植後4~12か月から不活化ワクチンを開始することが可能だが、生ワクチンは移植後2年以上以降に接種ができると言われている。ただしBCGやポリオ、水痘などの生ワクチンはEBMTでは禁忌とされている。本邦では、東海大学や大阪大学から移植後の症例に対する生ワクチン接種の試みが報告されており、麻疹ワクチン以外に症例数は少ないが水痘ワクチンも安全に接種可能とされている。米国でも一部(11%)の施設では投与を計画されており、絶対禁忌ではないようである。

その他臓器障害—心臓・消化器・眼・歯牙・骨・皮膚・脱毛

心機能に関しては、移植前のanthracycline系薬剤に加えて、前処置として施行される大量cyclophosphamideとTBIの影響が無視できないため長期のフォローが必要である⁶⁾。しかし主に慢性GVHDの結果として、消化管、肝、皮膚、眼、歯牙などに晩期合併症を残すことがある。

消化管では、食道狭窄や胃・食道逆流により食欲不振、嘔気・嘔吐や腹痛などが見られ、ひどくなると体重増加不良や体重減少をきたす³⁾。移植後15年での乾燥性角結膜炎症候群の発症率は約20%で、涙量の減少、結膜炎、角膜の欠損、角膜潰瘍などを発症する。また慢性GVHDは口腔や唾液腺を損傷し、唾液の分泌が著しく阻害され、口腔の衛生を保てなくなるために、真菌の発症リスクが高まる。単回TBIを行った場合、白内障が認められる患者は最大で70~80%に達するが、分割TBIであれば、約20%の発症率にまで下がるといわれ、非照射レジメンでは白内障の合併は少ないとするものが多い³⁾。

最近移植後注目されているのは骨密度への影響である⁶⁾。移植時の年齢(10歳以上)、運動不足、不十分な栄養摂取、移植後に使用する免疫抑制剤とステロイド、移植後の性腺機能低下症などが、骨密度に影響を及ぼす因子となる。最近の研究では、同種移植を行った患者の全身および大腿骨頸部での骨塩量が移植後24か月で最低となったが、大腿骨頸部ではそれ以降も骨密度の減少が持続した⁶⁾。Seattleグループは移植後の骨塩量減少に対して、bisphosphonate製剤を投与することにより有意の骨塩量増加が得られたと報告している⁶⁾。またこれに関連して、移植後4~10%で大腿骨頭壊死がおこるといふ報告もあり⁶⁾。骨壊死による歩行障害はQOLに大きく影響を与えるため注意が必要である⁶⁾。

表4 移植後の再予防接種の推奨⁵³⁾

病原体	種類	データ	推奨	エビデンスレベル*	接種可能時期	ドナーへの適応
＜細菌＞						
肺炎球菌	7価 23価	有	○	BI CII	7価：移植後12ヶ月後 (23価)：不明	無 有
インフルエンザB		有	○	BI	移植後6ヶ月後	有
髄膜炎菌		有 無	○	CII CIII	移植後6ヶ月～12か月 リスクのある患者だけ	不明
BCG	生	無	×	EII	禁忌	不明
DPT (破傷風)	トキソイド	有	○	BI	移植後6ヶ月～12か月	有
(ジフテリア)	トキソイド	有	○	BI		可能性
(百日咳)	トキソイド	有	○	CIII		不明
＜ウイルス＞移植後6ヶ月～12か月						
インフルエンザ	不活化	有	○	AII	移植後4ヶ月～6か月	不明
不活化ポリオ	不活化	有	○	BI	移植後6ヶ月～12か月	不明
B型肝炎	不活化 遺伝子組換	有	○	BI	移植後6ヶ月～12か月	有
A型肝炎	不活化	有	△	CIII	移植後6ヶ月～12か月	不明
麻疹	生	有	△	BI	移植後24か月以降	不明
風疹	生	有	△	BIII	移植後24か月以降	不明
ムンプス	生	有	△	CIII	移植後24か月以降	不明
水痘	生	限定	△	CIII	移植前または24か月以降	不明
Yellow Fever	生	限定	△	CIII	移植後24か月以降	不明

*エビデンスレベルの定義：A 強力に推奨される，B 一般的に推奨される，C オプション，D 一般的に推奨されない，E 全く推奨されない，I 少なくとも1つ以上の計画的なランダム化試験で実証，II 非ランダム化試験，コホート研究または症例対照研究で実証，III 記述研究または専門委員会や専門家の意見

慢性GVHDに伴う皮膚病変は、主に四肢に出現する扁平苔癬様の皮疹が特徴的で、表皮の萎縮、皮膚の硬化、潰瘍形成を伴い強皮症様になる³⁰⁾。またTBIと頭蓋照射を併用した群で、慢性GVHDを生じた症例では、高度の脱毛が高率に認められると報告されている⁶⁷⁾が、Bakerらは、busulfan群でも少数ではあるが移植後に永久脱毛が見られたと報告している⁶⁸⁾。

二次がん

移植を行った患児の二次がん発症リスクは高まり、そのリスク因子としては大量化学療法と放射線による移植前処置、そして前処置より以前の原疾患に対する治療(放射線照射、etoposide、アルキル化剤、anthracycline)などが挙げられる⁶⁹⁾⁷⁰⁾。二次性の白血病と骨髄異形成症候群は、自家移植で多く報告されており、同種移植例や小児では少ないのが特徴である⁷¹⁾。小児移植例3,182例を対象にした大規模研究⁶⁹⁾では、25例の固形腫瘍と20例のpost-transplant lymphoprolif-

erative disorders (PTLD) が認められた。移植後15年の固形腫瘍発症率は11%と推定されており、移植時の年齢が5歳以下の場合にそのリスクが最も高いと報告している。固形腫瘍の発症には慢性GVHDと放射線治療が関わっており⁷²⁾、最も多い発症部位は、肝臓、口腔、甲状腺、そして子宮頸部で、皮膚の扁平上皮がんと口腔がんは慢性GVHD患者にその発症率が高くなっている⁷³⁾。PTLDのリスク因子としては、慢性GVHD、HLA不一致移植、T細胞除去、ATGの使用があげられている。

心理社会的な問題と生活の質 (QOL)

移植後に再発やGVHDなどの問題が一段落すると、復学や元の社会生活に戻ることに関連して、心理社会的な問題が生じてくる可能性がある⁷⁴⁾⁷⁵⁾。また思春期以降になると、性的な問題、就職・結婚、対人関係などの問題も大きい。この点に関して小児がんの移植症例に関する報告はほとんどない⁷⁷⁾。成人移植例におい

表5 移植後の長期フォローの推奨スクリーニングと予防 (EBMT-CIBMT-ASBMT⁸⁰⁾)

臓器と晩期合併症	リスク因子	スクリーニングと予防
免疫系 → 易感染性	ドナーソース HLA 不一致度 T細胞除去 GVHD	慢性GVHDで免疫抑制剤投与中は、カリニ予防(6ヶ月間)が必要であり、抗生剤や抗真菌剤の予防投与やCMVのモニタリングの継続を推奨するものもある。歯科処置時は細菌性心内膜炎予防処置に準じる。不活化ワクチンは、ガイドラインに従い移植後1年で開始するが、ステロイドを使用している場合などはその限りではない。
歯科口腔 → 乾燥症候群 → 齲歯	GVHD 放射線照射	移植後6ヶ月～12ヶ月で、齲歯や唾液分泌の評価、歯の衛生教育とフッ素処置に関して歯科受診が必要である(特に頭頸部に放射線照射を受けた者と慢性GVHD症例)。頭頸部・口腔内の悪性腫瘍の発生について年1回は検診が必要である。その後の歯科検診は、少なくとも年1回は行う。
肝 → GVHD → ウイルス肝炎 → 鉄過剰	輸血総量	移植後1年間は3～6ヶ月毎に肝機能検査(T.Bil, Al-P, ALT, AST)を行い、2年目以降は患者の状況に応じて年1回以上行う。B型またはC型肝炎の場合、PCR法によるウイルス量モニターを行い、専門家に相談する。赤血球輸血を継続する場合やC型肝炎がある場合は、その後も肝機能、血清フェリチンのモニタリングが必要で、肝生検も考慮する。
筋・筋膜 → ミオパチー → 筋炎・筋膜炎	ステロイド GVHD	ステロイド治療中は、月1回ステロイドミオパチーに注意する。筋肉痛や関節痛を認める場合は、筋炎の可能性を評価し、理学療法をすすめADLの基本を維持する。関節可動域や筋力を維持して、機能低下を予防する。
呼吸器 → 間質性肺炎 → BO → 慢性閉塞	前処置、照射 感染症罹患 GVHD	全症例で、移植後半年、1年、その後は年1回、呼吸器の臨床的な評価(症状、理学所見)を行う。禁煙を推奨し、同種移植後1年で、肺機能とX線評価を行う。その後は臨床症状次第で年に1回繰り返す。理学所見や肺機能異常が認められた場合あるいは以前X線の上の異常があった場合には、胸部X線検査の適応がある。
内分泌 → 甲状腺機能低下 → 副腎不全 → 性腺障害 → 成長障害	頭頸部照射 TBI ステロイド 前処置 幼少時	全症例で、年1回(相当する臨床症状がみられた場合はその都度)甲状腺機能の評価(TSH, T3, F-T4)を行う。女性では、年1回は性腺機能の評価を行い、思春期には6～12ヶ月毎に評価し、思春期発来後は内分泌専門医により評価する。男性の性腺の評価は、何らかの症状(リビドーの低下、勃起不全)がある場合に、FSH, LH, testosteroneを評価する。ストレス時にはステロイド補充を考慮する。毎年成長曲線をモニターして、成長不全がみられる場合は甲状腺機能と成長ホルモンの評価。
眼 → 白内障 → 乾燥性角膜炎 → 微小血管性網膜症	TBI ステロイド GVHD CyA, 照射	全症例で、移植後半年、1年、その後年1回は眼に関する臨床の評価(特に乾燥症候群に注意しながら)を推奨する。慢性GVHDを有する症例ではSchirmer試験が推奨される。その後の眼科フォローは、臨床症状・異常所見・慢性GVHDの有無などで症例毎に決める。白内障と乾燥症候群に注意し、問題があれば眼科を受診する。
骨 → 骨塩量減少 → 大腿骨頭壊死	ステロイド TBI 運動不足 性腺障害	成人女性とステロイドや免疫抑制剤を長期に使用している症例では、移植後1年で骨塩量を測定する。治療は、ビタミンD、カルシウム補充、運動、ビスフォスホネートなどがあり、骨塩量低下症例では、性腺ホルモンや甲状腺ホルモン機能を考慮する。骨壊死のルーチンなスクリーニングは推奨されない。
二次がん → 固形腫瘍 → 血液がん → PTLT	化学療法、照射 免疫不全 慢性GVHD, EBV	乳房や皮膚の自己検診を奨励する。高リスクとなる行動(喫煙、紫外線暴露)を避けるように健康維持に努める。二次がんのスクリーニングは毎年行い、臨床症状の確認をすべきである。二次がんに対する臨床検査やスクリーニングは健康全般の項の推奨を守った後に行う。放射線照射例では、40歳以前にマンモグラフィーによる乳がんスクリーニングを推奨する人もいる。
神経 → 白質脳症 → 晩期感染症 → 末梢性神経炎	頭蓋照射、髄注 Flu, GVHD 抗痛剤	全症例で、移植後1年目に神経学的な機能障害の有無を、臨床症状・理学所見で評価する(特に免疫抑制剤の長期使用例、TBIや頭蓋照射、髄注療法を受けた症例)。何らかの臨床症状や異常所見を有する症例では、精査(X線撮影、神経伝導速度、筋電図、神経精神医学的検査など)が必要。
腎・泌尿器 → 腎症 → 膀胱機能障害	TBI 白金製剤 Adeno, CMV, Cy	血圧は受診毎にチェックし、高血圧があれば精査し、積極的に治療する(詳細は健康全般の項を参照)。年1回は腎機能の最低限の検査(尿蛋白, BUN, creatinine)を推奨する。腎不全が進行/遷延する場合は腎生検。
心血管 → 冠動脈疾患 → 脳血管疾患	性腺障害	全症例で、健康維持の章に書かれた心血管系のリスクの評価を行い、適切なライフスタイルの改善を推奨する。重篤な血栓症を起こした症例では、過凝固を示す疾患(Protein C・Protein S・AT-III欠損症, Factor V Leiden, プロトロンビン遺伝子変異, 抗リン脂質抗体, ホモシスチン血症など)のスクリーニングを行う。

QOL: 心理 →抑うつ →不安 →倦怠感 →性的問題	精神疾患歴 性腺障害	心理的な症状の出現に細心の注意を払う。問題がある全ての症例で、回復期を通じて（または移植後半年、1年、その後は年1回）、臨床心理の専門家によるカウンセリングを含む臨床的な評価が推奨される。成人では、最低移植後半年と1年の時点で性的な問題について尋ねる。配偶者や介護者の心理的な適応度や家族機能について、定期的に質問する。
健康全般		高血圧: 2年毎血圧, 140/90mmHgで治療を考慮する。 高脂血症: 男 35歳, 女 45歳以上, T.Chol > 200mg/dl, HDL < 40mg/dl 大腸癌: 50歳以上でスクリーニング, 便潜血, S状結腸鏡, 大腸造影。 糖尿病: 高血圧/高脂血症/45歳以上でスクリーニング, 空腹時血糖, (> 126mg/dl), 随時血糖 (> 140mg/dl), HbA1c (> + 2SD) 抑うつ: 気分や無快感について質問, 6-12ヶ月毎にスクリーニング STD: 25歳以上でクラミジアスクリーニング, STD予防が重要 前立腺癌: PSAや肛門指診のスクリーニングの意義は不明 乳がん: 40歳以上で1-2年毎にマンモグラフィー, 照射例では若年で開始 子宮癌: 21歳以上(性活動期)になったら1-3年ごとに細胞診 骨粗鬆症: 教育が必要(詳細は骨の項を参照) 民間療法: 移植後の使用薬剤と相互作用がある場合があるので, 主治医の許可を得てから使用する。 食事: バランスのとれたバラエティのある食事, 禁煙, 運動: 毎日20-30分間の運動, 体重管理: 適切な体重を維持, 飲酒: 週2日以内, 適度な量にとどめる 薬物: 不法な薬物使用を避ける, 事故防止: シートベルトの着用, 2輪車のヘルメット着用, スポーツ時の適切な安全対策, 紫外線防護: いつも遮光保護を行い, 過剰な日光曝露を避ける, 特に免疫抑制剤使用中は重要である。

PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD), Flu: フルグラビリン, STD: sexually transmitted disease, PSA: prostate-specific antigen, BO: Bronchiolitis Obliterans, CyA: cyclosporine A, GVHD: graft versus. Host disease, Cy: cyclophosphamide, TBI: total body irradiation

で、移植後にうつ傾向を示すのは10~20%と報告されているが⁷²⁾、移植の心理社会的な影響は必ずしもネガティブなものだけ⁷³⁾ではなく、生命の危険を乗り越えることで、自分自身や家族についても積極的に人生を再考できる場合も少なくないようである⁸⁰⁾⁸¹⁾。

IBMTRやEBMTの調査では、移植後長期生存者の85~93%のPSはKarnofsky scoreで90%以上と良好と言われており⁸²⁾⁸³⁾、小児でもほぼ同様である⁸⁴⁾。しかし成人ではフルタイムの仕事に復帰するには移植後3~5年を必要とするというデータもあり⁸⁵⁾、小児でも同胞に比べると、移植を受けた症例では心身ともに問題を有する率が高く、学業面で特殊教育を必要とする率が高く、婚姻率も低い傾向が見られた⁷⁷⁾。

移植前処置には神経毒性を伴う大量の薬剤 (busulfan, thiotepa, melphalan等) と時にTBIが含まれるため、神経学的な後遺症が心配される⁸⁶⁾。白血病や脳腫瘍の治療での頭蓋照射が及ぼす神経認知学的な影響に関する研究は進んでいるが、TBI総線量ははるかに低線量 (10~14Gy) ではあるものの、分割1回線量が大きくなれば放射線の生物学的影響も大きくなり、照射時の年齢が3歳以下ではリスクが高く、認知能力と学業成績の低下の可能性がある⁸⁷⁾。化学療法だけの前処置の場合には認知力の低下は軽度で⁸⁸⁾、神経芽腫の治療によってもたらされる聴覚が、言語性IQに重大な影響を及ぼす可能性があるものの、有害な認知機能障害

はほとんど報告されていない⁸⁹⁾。

長期フォローアップ

2006年に欧米の主な移植グループ (EBMT/Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)/the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT))から移植後の長期フォローのスクリーニングと予防に関する推奨ガイドラインが発表された⁹⁰⁾。表5に主な推奨項目を要約して示したが、小児にも適応可能な内容であると思われる。今後の長期フォローの参考になると思われる。今後は長期フォローアップ体制の整備と移植後早期の積極的な晩期合併症スクリーニングと健康教育の普及が進むことが期待される。

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18~20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19・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) 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, 杉本 徹, 横森欣司編. 小児がんの診断と治療. 東京: 診断と治療社, 2007: 133—142.
- 2) 石田也寸志. 小児脳腫瘍の晩期障害. 日本小児科学会雑誌 2004; 108: 368—379.
- 3) Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 3373—3385.
- 4) Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002; 118: 3—22.
- 5) Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II. *Br J Haematol* 2002; 118: 23—43.
- 6) Flowers M, Deeg H. Delayed complications after hematopoietic cell transplantation. In: Blume K, Forman S, Appelbaum F, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd Ed. Malden: Blackwell Publishing, 2004: 944—961.
- 7) Skinner R, Leiper A. Bone marrow transplantation. In: Wallace H, Green D, eds. *Late Effects of Childhood Cancer*. 1st ed. London: Arnold, 2004: 304—319.
- 8) Bunin N, DiDomenico C, DGuzikowski V. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Schwartz C, Hobbie W, Constine L, et al, eds. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. Berlin: Springer-Verlag, 2005: 271—282.
- 9) Socie G, Klingebiel T, Schwarze C. Late complications of HSCT. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2004 revised ed. Genoa: Forum Service Editore, 2004: 175—195.
- 10) 名古屋 BMT グループ. 晩期障害. 小寺良尚, 斎藤英彦編. 造血細胞移植マニュアル第3版. 東京: 日本医学館, 2004: 419—435.
- 11) 杉田憲一, 有坂 治. 小児リンパ性白血病治療後の晩期障害. とくに幹細胞移植後の生活習慣病. 日本小児血液学会雑誌 2007; 21: 13—18.
- 12) Ferry C, Gemayel G, Rocha V, et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 219—224.
- 13) Jacobson D, Vogelsang G, Schultz K. Chronic Graft-versus-Host Disease in Children. In: Kline R, ed. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York: Informa Healthcare USA, 2006: 85—110.
- 14) Fraser CJ, Scott Baker K. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007; 138: 131—145.
- 15) Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102: 802—809.
- 16) Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100: 406—414.
- 17) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945—956.
- 18) Higgman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004; 125: 435—454.
- 19) Marras TK, Chan CK, Lipton JH, et al. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 509—517.
- 20) Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, et al. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 594—606.
- 21) Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 117—126.
- 22) Goweř WA, Collaco JM, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: non-infectious and long-term complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 225—233.
- 23) Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749—759.
- 24) Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (Suppl 5): 39—50.
- 25) Chemaitilly W, Boulad F, Sklar C. Endocrine complications of childhood hematopoietic stem-cell transplantation. In: Kline R, ed. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York: Informa Healthcare USA, 2006: 287—398.
- 26) Flandin I, Hartmann O, Michon J, et al. Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1424—1431.
- 27) Cohen A, Rovelli A, Bakker B, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood* 1999; 93: 4109—4115.
- 28) Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, et al. Final adult height of patients who received he-

- matopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* 2005 ; 105 : 1348—1354.
- 29) Huma Z, Boulad F, Black P, et al. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1995 ; 86 : 819—824.
 - 30) Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, et al. Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children. *Endocr J* 2001 ; 48 : 133—138.
 - 31) Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, et al. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 785—792.
 - 32) Chemaitilly W, Boulad F, Heller G, et al. Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 40 : 29—35.
 - 33) Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, et al. Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 ; 128 : 508—512.
 - 34) Boulad F, Bromley M, Black P, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 15 : 71—76.
 - 35) Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5981—5986.
 - 36) Toubert ME, Socie G, Gluckman E, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 453—457.
 - 37) Traggiai C, Stanhope R, Nussey S, et al. Diabetes mellitus after bone marrow transplantation during childhood. *Med Pediatr Oncol* 2003 ; 40 : 128—129.
 - 38) Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation : a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007 ; 109 : 1765—1772.
 - 39) Hoffmeister PA, Storer BE, Sanders JE. Diabetes mellitus in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004 ; 26 : 81—90.
 - 40) Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000 ; 356 : 993—997.
 - 41) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation : a retrospective survey. *Lancet* 2001 ; 358 : 271—276.
 - 42) Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, et al. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 210—216.
 - 43) Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996 ; 87 : 3045—3052.
 - 44) Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39 : 483—490.
 - 45) 石川博通, 兼子 智. 精子形成機能障害対策—精子凍結保存について. *血液・腫瘍科* 2007 ; 54 : 319—323.
 - 46) Lee HJ, Selesniemi K, Niikura Y, et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3198—3204.
 - 47) 末岡 浩. 卵巣機能と合併症. *血液・腫瘍科* 2007 ; 54 : 324—329.
 - 48) Subramaniam DS, Fowler DH, Pavletic SZ. Chronic graft-versus-host disease in the era of reduced-intensity conditioning. *Leukemia* 2007 ; 21 : 853—859.
 - 49) Small T. Immune reconstitution in pediatric patients following hematopoietic stem-cell transplantation. In : Kline R, ed. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 1st ed. New York : Informa Healthcare USA, 2006 : 271—285.
 - 50) Foot AB, Potter MN, Donaldson C, et al. Immune reconstitution after BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 11 : 7—13.
 - 51) Kamani N, Kattamis A, Carroll A, et al. Immune reconstitution after autologous purged bone marrow transplantation in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 ; 22 : 13—19.
 - 52) Inoue H, Yasuda Y, Hattori K, et al. The kinetics of immune reconstitution after cord blood transplantation and selected CD34+ stem cell transplantation in children : comparison with bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2003 ; 77 : 399—407.
 - 53) de Vries E, van Tol MJ, van den Bergh RL, et al. Reconstitution of lymphocyte subpopulations after paediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 267—275.
 - 54) Leen AM, Bollard CM, Myers GD, et al. Adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 ; 12 : 243—251.
 - 55) Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation : a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 444—450.
 - 56) Singhal S, Mehta J. Reimmunization after blood or marrow stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 23 : 637—646.