

分担研究報告書
長期フォローアップ体制整備に係る倫理的配慮

研究分担者 掛江 直子（国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室長）

研究要旨

本分担研究では、本邦における小児がん長期フォローアップ体制の基盤確立に向けて倫理的諸問題の検討を進めてきた。本年度は、長期にわたり小児がん経験者とコンタクトを取り続けていくために必要な個人情報の管理といった観点から今後の長期フォローアップ体制の在り方を検討し、本研究班で提案してきた小児がん経験者に対する長期フォローアップ体制は適当であると考えた。また引き続き、小児がん経験者への負担・利便性に加え、システムの効率性・実効性と倫理性のバランスを常に検討しつつ、適正に運用されることを期待する。

共同研究者

藤本 純一郎（国立成育医療センター研究所 副所
長）

ん経験者の長期フォローアップを実施していく際に必要となる倫理的配慮、特に個人情報の保護について、論点整理を行うこととした。

（倫理面への配慮）

A. 研究目的

本分担研究では、小児がん経験者（本報告書では、小児がんを克服したサバイバーを指す。）に対する長期フォローアップ体制の在り方ならびに当該体制整備に伴う倫理的諸問題について検討を進めてきた。本年度は、長期にわたり小児がん経験者とコンタクトを取り続けていくことの困難さに注目し、長期フォローアップにおける検診の呼びかけのために必要な個人情報の管理といった観点から今後の長期フォローアップ体制の在り方を検討することを目的とした。

本分担研究では、人ならびに人由来資料等（患者の個人情報等を含む）を用いることを伴わない研究であることから、倫理的問題は生じないと考える。

C. 研究結果

当該研究班で検討してきた小児がん経験者の長期フォローアップ・システムでは、治療を終了して医療機関の受診モチベーションが低くなってきた小児がん経験者に対して、継続的に長期フォローアップ・プログラム（検診システム）を受けてもらい、晩期合併症や治療の長期的影響等を把握し、予防や早期発見により治療可能な症状について適宜適切な治療法を提供することが臨床的には期待されている。さらに、研究的な観点からは、予後情報の把握のみならず、検診情報の収集による過去の治療法の評価（治療薬や治療法と晩期合併症の関連性の評価等）や、晩期合併症の治療法成績の評価や治療法の開発等の把握・検討等も期待される。

B. 研究方法

本研究班では、小児がん経験者の長期フォローアップの一環として、①小児がん登録システムの確立、②小児がん経験者のための長期フォローアップ診療体制の整備、③長期フォローアップ中央センターの整備、等の検討を進めてきた。これらはいずれも患者の医療情報のみならず連絡先等を含む個人情報を用いなければならないシステムである（むしろ、これらの情報を収集・管理し、それを活用するためのシステムであると言える）ことから、本分担研究では、今後これらを活用して小児が

当該システムにおける個人情報保護については、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究における倫理指針」（平成 14 年 6 月 17 日策定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平

成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)の第4 個人情報の保護等、1 個人情報の保護に関する措置に定められている。(この箇所は、個人情報保護法の整備の一環で指針内に追加された。)前述のように、小児がん経験者の長期フォローアップ・システムは臨床的意義があるが、未だ明らかとなっていない事項を明らかにするという点では研究的意義も多い。したがって、今後も(そして将来的にも)疫学研究における倫理指針を遵守して実施することが求められると考えられる。以下はこのような前提で検討を進める。

では、医療機関受診のモチベーションが低下している小児がん経験者に対して定期検診の受診を呼びかけるためには、どのような個人情報が必要だろうか。必須情報としては、診断情報に加え、患者の氏名、住所等の連絡先があげられる。小児がん経験者への定期検診の呼びかけを、小児がん治療を実施した医療機関の医師がキーマンとなり担当する場合は、カルテ情報を用いることができるので個人情報管理の問題は生じない。しかし、臨床医の多忙な日常業務の合間に増え続ける小児がん治療経験者への呼びかけを依頼することはかなり困難であり、また治療終了からの時間経過に伴い、スタッフの異動等により担当診療科の小児がん経験者の長期フォローアップへの関心が低下したり、過去に治療を行った小児科では成人した小児がん経験者の晩期合併症の全般を診察したり治療することが困難である場合が多いといった理由から、実際の運用を考える場合に、過去の治療機関の医師をキーマンとしてフォローアップの呼びかけを長期的かつ継続的に行うことには限界があることが指摘されてきた。また、小児がん経験者の立場からは、引越し等で治療機関への受診が難しくなった、いつまでも小児科を受診することへの抵抗感がある等、やはり様々な理由によりうまく運用できてないのが現状である。従来の小児がん登録や小児がん経験者のフォローアップ研究等はこのような体制で実施してきたため、データの精度も含め、多くの問題が指摘されてきた。

これに対し、当初、中央に「小児がん長期フォローアップ・センター(仮称)」を設置し、情報収集・管理、ならびに患者への検診受診の呼びかけを含むすべての情報発信を担う案が検討された。しかしながら、この体制

では、小児がん経験者へコンタクトを取るための個人情報(患者氏名、住所、電話番号、医療記録等)を中央で保管しなければならないが、本邦の医療体制では、小児がん治療機関と当該長期フォローアップ・センターは別機関であり、小児がん経験者が自ら当該センターを受診する等の意思をもたない場合には個人情報保護上の問題があるため当該フォローアップ・システムに小児がん経験者を紹介することはできないため、登録率の低下につながってきた。

これに対し、本研究班では、成人も含めすべての小児がん経験者の長期フォローアップ診療の窓口となる「小児がん長期フォローアップ拠点病院」(以下、拠点病院と呼ぶ。)を国内に 14 箇所整備した。また、データの収集・管理・発信の拠点として、これら拠点病院の上位機関として「長期フォローアップ中央センター」(以下、中央センターと呼ぶ。)を設置している。本研究班で提案しているように、小児がん治療終了後(経過観察期間終了までに)、小児がん経験者を近隣の拠点病院に引き継ぎ、フォローアップを開始する場合、拠点病院がカルテ中に患者氏名、住所等の連絡先情報をもつこととなる。この場合、小児がん経験者との間で長期フォローアップ・システムへの参加の同意ならびに診療契約が成立していれば、当然のことながら個人情報保護の問題は生じない。さらに、拠点病院において長期フォローアップの専門スタッフを配置し、定期健診のお知らせ等の呼びかけを定期的に行うこととするならば、治療にあたった医療機関の医師に負担をかけることなく実施できるだろう。

D. 考察と結論

倫理学の視座からは、物事のバランスが重要となる。本件では、小児がん経験者への負担・利便性に加え、システムの効率性・実効性と倫理性のバランスを常に検討していくことが重要であろう。小児がんの晩期合併症の実態やその治療法の開発においては、まだまだ明らかになっていないことが多い。本研究班において提案された小児がん経験者のための長期フォローアップ・システムが、今後適切にかつ広く運用されることが期待される。

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石田也寸志	家族への説明と病名告知にあたっての注意	永井良三、五十嵐隆他	小児科研修医ノート	診断と治療社	東京	2009	126-128
石田也寸志	小児白血病の長期フォローアップの重要性	五十嵐隆、菊池陽	小児白血病診療	中山書店	東京	2009	180-183
石田也寸志 前田美穂 (分担執筆)	小児がん経験者の長期フォローアップと看護.	丸光恵 石田也寸志	ココからはじめる小児がん看護	へるす出版	東京	2009	308-331
石田也寸志	小児がんーおもな疾患		小児看護	医学書院	東京	2010	印刷中
石田也寸志 細谷亮太	悪性腫瘍（診断と治療、ターミナルケア）	小野次朗 西牧謙吾 榊原洋一	教育現場における「病弱・障害児の生理病理心理」	ミネルヴァ書房	京都	2010	印刷中
石田也寸志	血液・腫瘍性疾患患児への告知とターミナルケア	大関武彦、古川漸他	今日の小児治療指針 第15版	医学書院	東京	2010	印刷中
前田美穂	小児白血病の長期フォローアップ・と看護：身体的問題	五十嵐隆	小児科臨床ピクシス 小児白血病診療	中山書店	東京	2009	188-191
東 範行 ・平岡美依奈		東 範行、平岡美依奈	未熟児網膜症眼底アトラス	エルゼヴィア	東京	2009	
東 範行	未熟児網膜症		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
東 範行	網膜裂孔		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
横谷 進	CCSにおける晩期内分泌合併症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2009	549-553

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yang L, <u>Fujimoto J</u> , Qiu D, <u>Sakamoto N</u> .	Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15-29 years, 1970-2006.	Ann Oncol	Apr;20(4)	758-66	2009
Yang L, <u>Fujimoto J</u> , Qiu D, <u>Sakamoto N</u> .	Trends in cancer mortality in the elderly in Japan, 1970-2007.	Ann Oncol			in press.
Ohga S, Kudo K, <u>Ishida Y</u> et al.:	Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan	Pediatr Blood Cancer	54:	299-306	2009
Morimoto A, <u>Ishida Y</u> et al	Nationwide Survey of Single-System Single-Site Langerhans Cell Histiocytosis in Japan.	Pediatr Blood Cancer	54	98-102	2009
Suzuki N, Morimoto A, <u>Ishida Y</u> et al	Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates:a nationwide survey in Japan.	J Pediatr	155 (2)	235-238	2009
Kudo K, Ohga S, <u>Ishida Y</u> et al.	Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan.	BoneMarrow Transplantat ion		(in Press)	2010
<u>石田也寸志</u>	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	小児科診療	39	243-249	2009
<u>石田也寸志</u> 、 <u>本田美里</u> 、 <u>上別府圭子</u> 他	小児がん経験者の晩期合併症およびQOLの実態に関する横断的調査研究 第1報:調査方法と対象	日本小児科学会雑誌		印刷中	2010

石田也寸志、大園秀一、本田美里、他	小児がん経験者の晩期合併症およびQOLの実態に関する横断的調査研究 第2報:身体的特徴と晩期合併症のリスク因子	日本小児科学会雑誌		印刷中	2010
石田也寸志	小児脳腫瘍の晩期合併症—長期フォローアップの重要性—	小児がん		印刷中	2010
石田也寸志	小児白血病・悪性リンパ腫後期合併症と長期フォローアップ	小児科診療		印刷中	2010
石田也寸志	長期的な小児がん患者ケアのあり方—長期フォローアップの重要性	学術動向		印刷中	2010
前田美穂	思春期へのキャリアオーバーした疾患を持つ患者への対応 白血病・がん	小児科	50(11)	1887-1892	2009
前田美穂	長期生存白血病患児のQOL	小児科臨床	63(1)	47-53	2010
Tsuchida M, Fukushima T, Koike K, Shiobara, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R.	Long-term results of Tolyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999.	Leukemia			in press
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery.	Am J Ophthalmol	149	in press	2010
伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行	国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴	眼臨紀	3	in press	2010
東 範行	未熟児網膜症の最新の医療	医療	62	in press	2010
東 範行	未熟児網膜症の診断と治療	日本眼科医会		in press	2010

Naoko Kudo, Akira Ogose, Takashi Ariizumi, Hiroyuki Kawashima, Tetsuo Hotta, Hiroshi Hatano, Tetsuro Morita, Masaki Nagata, Yukie Siki, Akira Kawai, Yuko Hotta, Makiko Hoshino, Naoto Endo	Expression of Bone Morphogenetic Proteins in Giant Cell Tumor of Bone	Anticancer R esearch	29	2219-2226	2009
Yukihide Iwamoto, Kazuhiro Tanaka, Kazuo Isu, Akira Kawai, Shin-ichiro Tatezaki, Takeshi Ishii, Kazuyoshi Kushida, Yasuo Beppu, Masamichi Usui, Akio Tateishi, Kiyoo Furuse, Takeshi Minamizaki, Noriyoshi Kawaguchi, Shinya Yamawaki	Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J	J Orthop Sci	14	397-404	2009
Kazutaka Kikuta, Naobumi Tochigi, Tadakazu Shimoda, Hiroki Yabe, Hideo Morioka, Yoshiaki Toyama, Ako Hosono, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, Tadashi Kondo	Nucleophosmin as a candidate prognosti c biomarker of Ewin g' s sarcoma reveal ed by proteomics.	Clin Cancer Res	15	2885-2894	2009

Yoshiyuki Suehara, Kazutaka Kikuta, Robert Nakayama, Kiyonaga Fujii, Hitoshi Ichikawa, Tatsuhiro Shibata, Kunihiko Seki, Tadashi Hasegawa, Masahiro Gotoh, Naobumi Tochigi, Tadakazu Shimoda, Yasuhiro Shimada, Takeshi Sano, Yasuo Beppu, Hisashi Kurosawa, Setsuo Hirohashi, Akira Kawai, Tadashi Kondo	Anatomic site-specific proteomic signatures of gastrointestinal stromal tumors	Proteomics Clin Appl	3	584-596	2009
Yoshiyuki Suehara, Kazutaka Kikuta, Robert Nakayama, Naobumi Tochigi, Kunihiko Seki, Hitoshi Ichikawa, Kiyonaga Fujii, Tadashi Hasegawa, Tadakazu Shimoda, Hisashi Kurosawa, Hirokazu Chuman, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, Tadashi Kondo	GST-P1 as a histological biomarker of synovial sarcoma revealed by proteomics	Proteomics Clin Appl	3	623-634	2009
川井 章	全国骨・軟部腫瘍登録について	MB Orthop	22	143-149	2009

川井 章	骨腫瘍の診断	病理と臨床	27	106-113	2009
堀部敬三 日本小 児血液学会疾患登 録委員会	平成20年度日本小児血 液学会疾患登録集計報 告	日本小児血液 学会雑誌	23	213-219	2009
堀部敬三	小児の造血器腫瘍 が ん診療 update	日本医師会雑 誌	138 特別号 (1):	289-291	2009
前田尚子、加藤剛 二、小島勢二、堀 部敬三	小児がん経験者の長期 フォローアップの現状 —受診が途絶えた小児 がん経験者へのアプロ ーチ—	小児がん	46	324-330	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊

小児白血病の長期
フォローアップ

心臓障害

晩期障害

前田美穂

ATC : anthracycline

*1

ATC系抗がん剤

ドキシソルビン(アドリアマイシン), ダウノルビン, テラルビシン (THP-アドリアマイシン), ミトキサントロン, イダマイシン, ファルモルビン, アクラルビンなど. 累積使用量と心毒性との関係については, 薬剤の種類によりそれぞれ異なる. また抗腫瘍効果と心毒性が並行して同じ割合で起こるわけではない.

*2

ATCによる心筋細胞の変化の原因として, 細胞内の筋小胞体の浮腫, ミトコンドリアのエネルギ代謝異常, 活性酸素・フリーラジカル産生による過剰な酸化ストレス, 細胞内カルシウムの過負荷, 心筋特異的遺伝子の発現抑制, 核酸・タンパクの合成異常などが考えられている.

原因

- 小児白血病治療に必須といってもよいアントラサイクリン (ATC) 系抗がん剤*1による心筋細胞の損傷が, 心臓障害の最も大きな原因である.
- ATCは蓄積性に心毒性を起こすため, 使用量の増加とともに, 心臓障害の頻度は増加する.
- 生後6か月をすぎると心筋細胞の増殖はほとんどなくなるため, ATCの影響によって消失した細胞の補充は, 残存細胞のサイズが肥大し補われる. ATCの使用量の増加とともに, 心室壁の厚さの菲薄化と間質の線維化を伴った細胞の肥大が起こり, 拡張型心筋症を呈し, うっ血性心不全に陥る*2.
- 造血幹細胞移植または胸部照射を施行した場合は, ATCによる心臓障害のリスクは増加する.
- 大量シクロホスファミドの使用も心筋の浮腫などによる左室壁の重量と厚さの増大を起こし心臓障害の原因となることがある.
- ATCなどの薬剤以外に, 放射線照射も心疾患を誘発する可能性がある(①¹⁾).

臨床症状

急性心毒性

- ATC使用後1週間以内に, 一過性に心筋収縮力の低下, 不整脈をみること

① 放射線誘発性の心疾患発症のリスク

リスク因子	心膜炎	心筋症	冠動脈疾患	不整脈	弁膜疾患	心疾患死の原因
全照射線量 (>30~35 Gy)	○	○	○	○	○	○
分割照射回線量 (≧20 Gy/日)	○	○	○	△	△	○
心臓照射部位容積	○	○	○	△	△	○
心臓の各部位への放射量	○	○	○	△	△	○
重量と心臓の位置関係	○	×	×	×	×	×
照射部位での照射	×	○	○	△	△	○
照射からの経過時間	×	○	○	○	○	○
照射後使用薬剤の種類	○	○	○	△	△	○
心毒性のある補助化学療法	×	○	○	○	○	○
現在の年齢・体重・臓器代謝状況 および心臓危険因子として知られている薬剤以外の因子	×	×	○	×	×	○

○: 関連性あり, △: 関連性ありと思われるが確証はない, ×: 関連性なし

(Adams MJ, et al. 2005¹⁾)

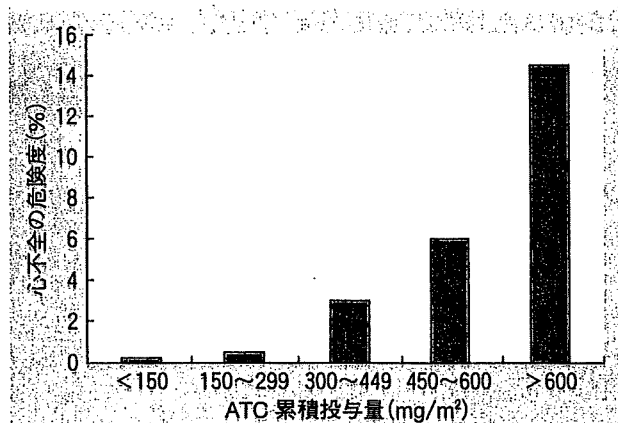
② 心毒性誘発因子とその文献的考察

累積投与量 (⑤)
<ul style="list-style-type: none"> ● ATC 系抗がん剤累積投与量 400 mg/m² で、うっ血性心不全の確率は 0.15% あるいはそれ以下、550 mg/m² で 7% ● ATC 系抗がん剤累積投与量 300 mg/m² 以上では、それ以下の 11 倍うっ血性心不全の発症率が高い ● ATC 系抗がん剤累積投与量 550 mg/m² あるいはそれ以上で、それ以下の 5 倍心毒性が発症する ● ATC 系抗がん剤累積投与量 <400 mg/m² で 11%, 400~599 mg/m² で 23%, 600~799 mg/m² で 47%, >800 mg/m² で 100% が潜在性の心機能障害を認める ● 長期間のフォローアップで、ATC 系抗がん剤累積投与量 <240 mg/m² では、心機能の改善が認められた ● 後負荷の進行性の増加または左室の収縮力の低下が ATC 系抗がん剤累積投与量 334 mg/m² 以上では、75% に認められる
使用年齢
<ul style="list-style-type: none"> ● 7 歳以下で治療を受けた例のほうが心機能障害を認めるものが多い ● 4 歳未満で治療を受けた例のほうが心機能障害を認めるものが多い
性別
<ul style="list-style-type: none"> ● 安静時の核医学的心機能評価またはエルゴメーターによる負荷試験で男子は 38%, 女子では 64% に異常が認められた ● ドキソルビシンを平均 244 mg/m² 使用した男子で 12%, 女子で 45% に心収縮率の低下が認められた ● 女子のほうが体内の脂肪量が多い、脂肪量が多いと ATC の代謝が遅くなるため、長時間にわたり ATC が体内に残存、心臓への影響が大きいとされている
経過観察期間
<ul style="list-style-type: none"> ● ドキソルビシン使用後の経過観察期間が長くなるほど、左室壁の菲薄化と後負荷の上昇の進行化が認められた

⑤ 心エコーによる心機能の評価

左室前負荷
<ul style="list-style-type: none"> ● LVEDVI: 左室拡張末期容積指数 ● peak E wave: 左室流入拡張早期血流速度
左室後負荷
<ul style="list-style-type: none"> ● ESS: 左室収縮末期壁応力 ● SVR: 体血管抵抗
左室収縮能
<ul style="list-style-type: none"> ● FS: 左室内径短縮率 ● EF: 左室駆出率 ● ESS/ESVI: 左室収縮末期壁応力/左室収縮末期容積指数 ● mVof: 平均左室内周短縮速度
左室拡張能
<ul style="list-style-type: none"> ● peak E wave: 左室流入心房拡張早期血流速度 ● peak A wave: 左室流入心房収縮期血流速度 ● E/A ● E/E': 僧帽弁輪部拡張期速度

③ ATC 累積投与量と心不全の危険度



(van Dalen EC, et al. 2007²¹)

④ 診断の進め方

- 心エコー (⑤)
 - 左室収縮機能評価の指標: ① 左室内径短縮率 (fractional shortening: FS) → 収縮期と拡張期の左室の径の変化率 ② 駆出率 (ejection fraction: EF)
 - 拡張期不全の指標: E/A 比 → 左室早期拡張ピーク充滿から末期充滿の比率
- 核医学的心機能評価
- 心電図: 修正 QTc 間隔の延長, 房室伝導時間の延長, 心室性期外収縮, 低電位, II 度房室ブロック, ST 上昇・低下, T 波の変化
- Holter 心電図
- 負荷心電図, 負荷心エコー
 - エルゴメーターなどによる運動負荷検査
 - ドプタミンなどの薬物負荷検査
- 血液検査: 脳ナトリウムペプチド (BNP), 心房ナトリウムペプチド (ANP), トロポニン T

がある。


慢性心毒性

- ATC 使用後 1 年以内にみられる早期発症の慢性進行性心毒性と、1 年以上経ってからみられる晩期発症の慢性進行性心毒性がある。成人期では両者とも拡張型心筋症を呈するが、小児期では両者とも拡張型心筋症のほかに拘束型心筋症を呈することがある。
- 症状としては易疲労感、運動耐用力の低下、咳嗽、呼吸困難、身体所見としては多呼吸、頻脈、肝腫大、ラ音の聴取などが認められる。初期は自覚症状のないことが多い。まれに急速に進行する非代償性心不全がみられる。

*3

成長ホルモンが分泌される成長期、妊娠時の循環血液量増加を伴う体重増加や経産分娩による動脈系の血管抵抗による圧負荷などによって、心臓に通常以上の負荷が加わると心機能代償不全の危険性が高まる。

*4

デクスラゾキサン 
デクスラゾキサンは、ATCなどの薬剤起因性の心毒性の予防や軽減の目的で開発された心臓保護薬である。デクスラゾキサンは細胞内に入り加水分解され、ATC治療により生じたフリーラジカルを抑える鉄のキレート剤である。

*5

喫煙は将来左室の機能障害や冠動脈疾患を起こす可能性があるため。

*6

アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB)、ジゴキシン、β遮断薬、利尿薬 (スピロノラクトンなど)、心臓移植。

*7

長期のACE阻害薬の使用は心臓の成長因子を阻害し、心臓の成長を制限する結果、すでに左室の壁の菲薄した者に後負荷を増大させ、さらに左室壁を薄くするとの危険もある。

- ATC使用量の増加とともに、心筋細胞が死滅あるいは損傷し、進行性に左室拡張、壁の菲薄化、心収縮力の低下が起きる。心室は心拍出量の維持のために拡張し、この変化が左室壁にかかる圧力を慢性的に高める。その結果、収縮力の低下がさらに進行する。
- 拡張した心室は代謝要求量が増加してもそれに十分対応できないため、体重・身長が増加や、妊娠*3、急性ウイルス性疾患、手術、運動などにより急性心不全を発症することがある。
- 心毒性が誘発される最大の因子は、ATCの累積投与量である。その他、低年齢での使用、女子、胸部照射の併用、経過年数が長期にわたることなどで発症頻度が増加するとの報告がある。投与速度が速いと心毒性の増加が起こりやすいとの報告もあるが、近年否定的な意見もある。②に心毒性誘発因子それぞれの文献的考察について示す。

診断の進め方 (4)

- 検査の時期と頻度については、一定のものはない。心エコーは治療終了後5年までは1年に1回、それ以上はリスクによって検査の頻度は変えるとするものが多い。

予防

- 治療時にはデクスラゾキサン*4による心臓保護、心毒性の少ないATC系抗がん剤の使用、ATC系抗がん剤累積投与量の削減。
- 治療終了後重量負荷運動の制限、肥満の防止、禁煙*5。

治療

- 心不全の治療は、他の原因の心不全の治療と同じである*6。
- 潜在性心機能障害に対する治療は、後負荷の増大や収縮率の減少などの異常に対してACE阻害薬、ARB、β遮断薬の使用で潜在性の異常が顕在性の心不全に進行することを遅らせるというものである*7。

文献

- 1) Adams MJ, et al. Cardiovascular effects of cancer therapy. In : Schwartz CL, et al, editors. Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. Berlin, Heidelberg : Springer ; 2005. p.133-59.
- 2) van Dalen EC, et al. Clinical heart failure in a cohort children treated with anthracyclines : A long-term follow-up study. In : van Dalen EC, editor. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity During and After Treatment for Childhood Cancer : Long-term risk, risk factors and prevention. Moerkapelle : Van Marle Drukkerij BV 2007. p.25-41.
- 3) Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3.0. 2008.

症例

症例 1

24歳、男性、5歳時、急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL)発症。ピンクリスチン、L-アスパラギナーゼ、プレドニン、ドキソルビシン、メトトレキサート、6-メルカプトプリンで治療を行い、寛解したが、9歳時再発。その後ピンクリスチン、L-アスパラギナーゼ、プレドニン、テラルビシン、アクリラルビシンで再度治療を行い完全寛解し、12歳で治療を終了した。

ATC系抗がん剤は、ドキソルビシン300mg/m²、テラルビシン120mg/m²、アクリラルビシン60mg/m²を使用していた。治療終了後1年に1回心エコー検査を行い、EF、FSには異常がなかった。大学受験などのため2年ほど心エコー検査を施行しなかった。とくに症状はなかったが、18歳時、心エコーでEF 38%と低下していることに気づく。その後ARBを投与し、就職も事務職とし、経過観察をしているが、EFは徐々に回復。現在EFは48

%程度である。

症例 2

25歳、男性、12歳時、非Hodgkinリンパ腫(Burkitt型)を発症。治療にて完全寛解となった。ATC系抗がん剤の総投与量は、ドキソルビシン410mg/m²であった。治療1年後心エコーで軽度EFの低下を認めただ、経過観察のみにて正常域に改善。約10年心機能検査は受けていなかった。大学を卒業し、就職。時々ゴルフなどもしていた。自覚症状はまったくなかった。

4か月前、労作時の呼吸困難を自覚し、近医を受診。心不全と診断され、入院にて強心薬、利尿薬の治療開始。その後、日本医科大学循環器内科に転院をして経過をみているが、BNP 1,600~2,000pg/mL、心エコー検査での心機能低下も著しい。心臓移植の適応を検討中である。



アドバイス

- 白血病の治療前または治療開始後早期(ATC系抗がん剤の使用前)に心電図および心エコーにて心機能評価を行っておく。
- 白血病の治療中も時々心電図および心エコー検査にて心機能を評価する。治療終了時には必ず心機能評価を行う。
- ATCの総投与量が250mg/m²を超えた場合は、治療終了後5年以上経過しても1年に1回以上の心機能検査が必要である。
- 5歳未満で治療を受けた場合、および女子の場合はとくに注ぎ深い経過観察が必要である。
- 最近の多くの造血器腫瘍治療のプロトコールではATCの総投与量は300mg/m²以下であることが多い。しかし再発した場合はATCの累積投与量が増すことが多くなるので、とくに注意が必要である。

表7 CCSにおける晩期合併症とその頻度

分類	症例数	%
内分泌合併症	120	41
臓器障害	74	26
運動機能障害	50	17
神経学的合併症	44	15
生殖能力の障害	40	14
知覚機能障害	38	13
美容上の問題	28	10

[Stevens MC, et al. : The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 34 : 694-698, 1998]

併発することが珍しくなく、時には、それが腫瘍学的治療後の長い期間を経てはじめて起こることもある。そのような内分泌疾患が「CCSにおける晩期内分泌合併症」として注目されている¹⁾。

小児がんに対する治療成績は、この40年ほどの間に著しく改善し、欧米では小児がんの5年生存率が70%を超えているといわれ²⁾、国内においても同様の著明な改善がみられている。長期生存率の上昇により、若い成人に占めるCCSの割合は増加しつつあり、イギリスでは若い成人のうち715人に1人がCCSになると試算されている²⁾。しかし、少なくない線量の放射線治療、強力な化学療法、種々の前処置を要する造血幹細胞移植などが多くの症例で行われており、こうした治療手段が腫瘍からの治療とともにさまざまな晩期合併症をもたらしていると考えられる。小児がんに対する治療は、晩期合併症の少ない長期生存をめざして開発が続けられているが、その効果が十分に現れるのは将来のことである。

表7に、CCSにみられる晩期合併症とその頻度をあげた³⁾。晩期合併症のうちでは、内分泌合併症の頻度は最も高く、CCS全体の約40%に認められる。以上の数字から、若者成人の約1,800人に1人がCCSであり、かつ、内分泌合併症をもって生活していることになる。このことは、CCSにおける晩期内分泌合併症が臨床的に非常に重要であり、小児内分泌学の専門医だけでなく、多くの成人内分泌科医が共通の認識をもってこれにかかわるべきことを示している。

◎ 小児がん経験者(CCS)における晩期内分泌合併症

1) 定義・概念

小児がん(白血病, 脳腫瘍等の小児の悪性腫瘍)自体から治癒して長期生存している人々のことを、小児がん経験者(childhood cancer survivor: CCS)とよぶ。CCSでは、小児がん自体によって、あるいは、小児がんに対する治療の結果として、内分泌疾患を

2) 病因・病態

病因は、腫瘍自体、または、それに対する治療手段に求められる。

a. 腫瘍自体による内分泌合併症

腫瘍自体が原因になるのは、内分泌器官そのもの、

表 8 頭蓋照射線量と下垂体機能異常

線量 (Gy)	成長ホルモン	思春期早発症	ゴナドトロピン	甲状腺刺激ホルモン	副腎皮質刺激ホルモン	高プロラクチン血症
7~12	小児	—	—	—	—	—
18~24	>30%	女子	—	—	—	—
30~50	50~100%	男女	軽度	3~6% [‡]	3% [‡]	5~20% [†]
50~70	100%*		20~50% [‡]	60% [‡]	27~35% [‡]	20~50% [†]
30~50	100%*		60%**	30%**	60%**	20~50% [†]

* 5年ではほぼ全員, ** 10年後, † ほとんどが女性, ‡ 長期
思春期早発症と高プロラクチン血症を除いて, 下垂体ホルモンの異常は分泌不全を指す。

[Darzy KH, et al. : Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest* 28(Suppl 5) : 78-87, 2005 より一部
改変]

あるいは, その近傍の腫瘍により, 浸潤や圧迫を通して内分泌機能が障害される場合である。視床下部-下垂体系の障害がその代表である。その場合, 非機能性下垂体腺腫等の下垂体腫瘍が原因になることもあるが, 小児ではまれであり, ほとんどが下垂体近傍ないしは視床下部近傍腫瘍による。下垂体以外の多くの内分泌器官については, ある程度の大きさがあり, 両側に存在する場合もあるために, 腫瘍自体による機能障害は起こりにくい。

b. 手術療法に伴う内分泌合併症

腫瘍学的治療に起因する内分泌合併症は, 治療法に依存した特徴を有する。

手術療法は, 切除・操作を行った部位に依存して内分泌合併症が起こる。下垂体-視床下部近傍腫瘍に対する手術は, 下垂体機能不全を引き起こしやすい。ほかの内分泌器官でも切除により機能低下が避けられないこともある。しかし, 一般には, 手術療法による内分泌合併症はそれほど多くない。

c. 放射線療法に伴う内分泌合併症

放射線療法に伴う内分泌合併症は, 非常に重要である。放射線照射部位と照射線量が主要な危険因子となるが, 分割照射の方法や年齢によっても合併症の起こりやすさが異なる。頭蓋照射による下垂体機能障害の発症頻度を, 線量別, ホルモン別に整理したのが表 8 である^{4,5)}。成長ホルモン(GH)分泌が最も障害されやすく, 小児では 10 Gy 未満でも起こることがあるが, 18 Gy を超えるとその頻度が高くなる。経過年数により分泌不全をきたす頻度が増すことが知られており, 治療後数年を経て徐々に分泌不全が完成することもしばしばある。GH に次いで分泌異常を起こしやすいのはゴナドトロピン(Gn)で, 女子では 18 Gy を超えると思春期早発症を起こすことがある。GH 以外の下垂体前葉ホルモンの分泌不全(プロラクチンの場合には高プロラクチン血症)が起こ

るのは, 30 Gy を超えた場合である。脳下垂体前葉に起こるいずれの分泌異常も, おもな障害部位は脳下垂体ではなく視床下部であると考えられている。なお, 後葉ホルモン(バソプレシン)の分泌不全は放射線療法自体では起こりにくい。

放射線照射に最も感受性の高い内分泌器官は性腺である⁶⁾。精巣では, 精子形成能とテストステロン分泌能(Leydig 細胞機能)の放射線感受性が異なっている。精子形成能は 1 Gy でも障害され, 3 Gy を超えると永続的な無精子症となることが多く, 6 Gy を超えるとはほぼ無精子症は回復しない。Leydig 細胞機能障害は, 思春期前では 20 Gy, 思春期後では 30 Gy を超える線量が危険因子といわれている。卵巣では, 思春期以降に放射線感受性が高くなることが知られており, 卵巣機能不全(卵子形成とエストロゲン産生の両方の障害)の危険因子は, 思春期前で 10 Gy 以上, 思春期開始後には 5 Gy 以上といわれている。

放射線療法による内分泌器官の障害で, 忘れてはならないのは甲状腺である。10 Gy を超えると甲状腺機能低下症の危険因子となり, 40 Gy を超えると甲状腺機能亢進症の可能性もある。甲状腺結節は 25 Gy を超えると起こることがある。甲状腺癌は閾値が明らかでないが, 20~29 Gy で最も頻度が高くなるといわれている。甲状腺部の照射に加えて 30 Gy 以上の頭蓋照射が行われた場合には, 原発性と中枢性の甲状腺機能異常が混在して顕在化することもある⁷⁾。

d. 化学療法に伴う内分泌合併症

化学療法に伴う内分泌合併症は, 特定の薬剤によって特定の内分泌障害の危険が生じるという特徴がある。典型的な例が, アルキル化薬による性腺機能障害である⁶⁾。放射線療法による障害と同様に, 精巣においては精子形成能と Leydig 細胞機能の障害には乖離がみられ, 精子形成能は障害されていてもテストステロン分泌能が保たれるために, 二次性徴は正

表9 おもな晩期内分泌合併症とその危険因子

内分泌合併症	放射線療法			化学療法
	頭蓋	全身	局所	
GH 分泌不全	≧18Gy			
甲状腺機能低下	≧40Gy	+	>10 Gy	
甲状腺結節/癌	≧18Gy	+	>25 Gy/20~29 Gy	
ACTH 分泌不全	≧40Gy			
思春期早発症	≧18Gy(F)			
性腺機能不全・不妊	≧40Gy	+	>10 Gy (F) >1 Gy (精子形成) >20 Gy (Leydig)	アルキル化薬
骨粗鬆症				長期・大量ステロイド HSCt
肥満	≧18Gy			長期・大量ステロイド
高プロラクチン血症	≧40Gy			

①頭蓋照射、②甲状腺・性腺への照射、③精薬の薬剤が、危険因子として重要である。

[おもに Nandagopal R, et al.: Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res.* 69: 65-74, 2008 を参考に作成]

常の過程で進行することが多い。シクロホスファミドでは、7.5 g/m²未満の投与量では精子形成能は保たれるが、25 g/m²を超えると精子形成障害の危険が非常に高くなる。卵巣については、放射線による障害と同様に、卵子形成能とエストロゲン分泌能は同時に侵され、また、思春期以降のほうが障害されやすい。ブスルファン、プロカルバジンなどのアルキル化薬の毒性が強いと考えられている。薬剤ごとにどの程度の用量で性腺機能障害の危険が増すかは重要であるが、多くの薬剤で危険な用量が明らかになっていない。

そのほかの薬剤による内分泌合併症であげなければならないのは、ステロイドホルモンである。特に、慢性GVHD(移植片対宿主病)では、長期に大量の合成ステロイドが投与されるために、慢性副腎皮質機能不全(副腎皮質機能抑制)、肥満、骨粗鬆症を引き起こしやすい。特殊な例では、¹³¹I-MIBGによる甲状腺機能低下症の可能性がある。また、L-アスパラギナーゼは、膵β細胞機能障害により糖尿病をきたすことがあるが、多くの場合は一過性である。

e. 病因のまとめ

このように、CCSにおける内分泌合併症の病因にはさまざまなものがある。しかし、あえて単純化すれば、表9のようになる⁴⁾(文献7をおもに参考にし作成した)。表9をみてわかるように、第一の重要な危険因子は頭蓋照射である。線量が増えるに従って、GH分泌不全から汎下垂体機能低下症へと危険が増加する。第二の危険因子は局所に対する放射線照射であり、具体的には甲状腺と性腺への照射が、線量に依存した内分泌合併症を引き起こす。第三の

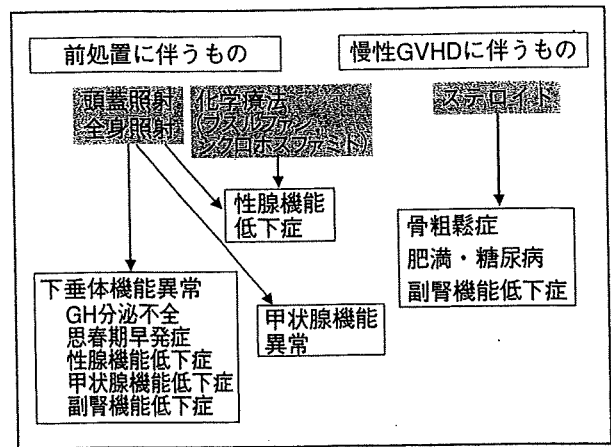


図4 造血幹細胞移植(HSCT)に伴う可能性がある内分泌合併症

[横谷 進: 造血幹細胞移植後フォローアップにおける内分泌機能の評価. 日本小児血液学会雑誌 23: 165-169, 2009]

危険因子は化学療法であり、アルキル化薬と長期・大量ステロイドホルモンが特に重要である。これらの危険因子の有無は、採用される治療法によって決まるので、起こりうる内分泌合併症を推測するには、実際に行われた個々の治療法を正確に把握する必要がある。

特に注意を払うべき医療技術として、造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)を追加してあげたい⁴⁾。図4に示したように、HSCTには、前処置として、頭蓋・全身への放射線照射とアルキル化薬を含む化学療法が多くの場合に必要であり、また、慢性GVHDを併発した場合には、長期・大量のステロイドホルモンが投与される。これらは、いずれも内分泌合併症の危険因子であることから、HSCTにおいては種々の内分泌合併症への注

意が必要である。

3) 臨床徴候

内分泌疾患の臨床徴候そのものは、それぞれの内分泌疾患に固有のものであり、CCSに合併したものであるか否かにはよらない。したがって、基本的には、各内分泌疾患の徴候を知ったうえで疑い、診断することが求められる。

一方、CCSに伴う内分泌疾患が現れるタイミングとテンポには、CCSに特有の特徴がある。すなわち、内分泌器官の障害されるタイミングは、手術療法による場合には術後間もなく顕在化するが、放射線療法による場合にはしばしば数年を経過して発症する。また、徐々に障害が進行することから、臨床徴候の進みもゆっくりであったり、はじめは思春期早発症、のちに、性腺機能低下症というように、病像が変化することもある。さらに、CCSの場合には遠隔の複数の内分泌器官が障害されることもしばしばあり、全く異なる種類の内分泌疾患を併発したり、原発性と中枢性の混在する機能障害(甲状腺機能低下症など)を有したりする点にも特徴がある。

4) 診断と検査法

すでに述べたように、腫瘍の局在や腫瘍学的治療の内容によって、どのような内分泌疾患を起こしやすいかを予測することができる。すなわち、リスクに基づいたフォローアップを通して、早期に疑い、早期に診断することが最も大切である。

内分泌疾患の診断法には、それぞれの疾患ごとに確立している方法を用いる。ただし、放射線療法後の内分泌障害では、機能障害の程度が軽いため、初期には診断しにくいこともある。そうした場合でも、さらに1~2年の経過とともに、内分泌障害が完成することもある。したがって、このような性質も心得つつ、適切な時期を選び、あるいは反復して、確定診断のための検査を行うべきである。

5) 管理と予後

確定診断された内分泌疾患への治療法は、疾患ごとに適切な方法を用いる。複数の内分泌疾患の合併や年齢要素、身長予後などを総合的に判断して適切な治療法を選択する必要があるため、小児内分泌科医による介入が強く望まれる。

また、合併した内分泌疾患は、ほとんど回復の見込みがないことから、一生を通じた管理が必要である。成人診療科、特に成人内分泌科にスムーズに移

行(トラジション)できるように、本人・家族への説明、自己管理の促進、成人内分泌科医との連携などのステップを踏まなければならない。また、思春期頃に発症した小児がんでは、成人後にはじめて内分泌疾患を発症することもあるので、リスクに基づいたフォローアップ自体を成人診療科に引き継ぐことも時に必要である。

CCSでは、内分泌疾患だけでなく、合併する神経疾患が軽くなかったり、二次癌を発症したり、さまざまに重荷(burden)を負いながら生活していることも多い。脳腫瘍後では、特に経済的・社会的に自立ができない場合もしばしばである。小児科医・小児内分泌科医としては、広い視野で捉え、ほかの医療関係者とも協力しながら医療者としてのアドボカシーに努めるべきである。

CCSの予後は、内分泌合併症に関していえば、適切に管理すればそれが直接に生命予後に結びつくことはない。副腎不全を合併している場合には、急性副腎不全への対処ができるように具体的に準備しておくべきことは当然である。二次癌を含む、内分泌合併症以外の合併症等によって、CCSの予後は左右される。

6) 最新知見

北米では、1993年にCCSS(Childhood Cancer Survivor Study)が開始され、1.4万人以上のコホート研究が続けられ⁸⁾、数多くの知見がCCSSから報告されてきた¹⁷⁾。ごく最近では、文献8をはじめとして、*J Clin Oncol*の1号すべてCCSSからの報告に献げられるほどの充実した成果をあげている。北米からは、CCSのためのフォローアップガイドラインも2008年にver.3が公開されている⁹⁾。

国内でも、CCSの長期フォローアップ体制の確立のために、集学的なアプローチを可能にするコンセンサス形成、フォローアップの拠点病院を核とするモデル医療、小児がん登録事業に向けて、ようやく大規模な研究事業がスタートしている。

■ 文 献

- 1) Cohen LE: Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34: 769-789, 2005
- 2) SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Long term follow up care of survivors of childhood cancer. Guideline no. 76, 2004. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/>
- 3) Stevens MC, et al.: The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 34: 694-698, 1998
- 4) 横谷 進: 造血幹細胞移植後フォローアップにおける内分泌機能の評価. 日本小児血液学会雑誌 23: 165-169, 2009

- 5) Darzy KH, *et al.* : Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest* 28 (Suppl 5) : 78-87, 2005
- 6) 横谷 進 : 小児がん経験者 (CCS) おける性腺機能障害. 日本生殖内分泌学会雑誌 13 : 52-54, 2008
- 7) Nandagopal R, *et al.* : Endocrine late effects of childhood cancer therapy : a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 69 : 65-74, 2008
- 8) Robison LL, *et al.* : The Childhood Cancer Survivor Study : a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 27 : 2308-2318, 2009
- 9) Children's oncology Group : Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Ver. 3.0. www-survivorshipguidelines.org/. October 2008

(横谷 進)

Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15–29 years, 1970–2006

L. Yang¹, J. Fujimoto², D. Qiu¹ & N. Sakamoto^{1*}

¹The Division of Epidemiology, Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development; ²National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Received 2 September 2008; accepted 8 September 2008

Objective: The primary objective of this study is to describe cancer mortality rates and trends among Japanese adolescents and young adults aged 15–29 years for the period 1970–2006.

Materials and methods: Age-standardized mortality rates were calculated by the direct method using age-specific mortality rates at 5-year age intervals and weights based on the age distribution of the standard world population. The joinpoint regression model was used to describe changes in trends.

Results: For all cancers combined, the mortality rate at age 15–29 years during 2000–2006 was 4.41 (per 100 000 population) for males and 3.81 (per 100 000) for females. Trends of mortality from cancer in Japan were similar to that in other developed countries. A notable exception was cervical cancer, for which Japanese young women showed a significant increase, on average 4.0% per year throughout the period.

Conclusion: This report presents updated figures and trends in cancer mortality among adolescents and young adults aged 15–29 years in Japan and other developed countries. We hope this study will raise public awareness on cancer in this age group and provide the impetus for further research to improve the survival and quality of life of the young people in Japan.

Key words: adolescent, cancer, epidemiology, mortality, time trends, young adult

introduction

Cancer is the leading cause of disease-related deaths in adolescents and young adults (AYAs) in Japan. Nearly 7000 adolescents and young adults aged 15–29 died from cancer in Japan in the 7-year period of 2000–2006. Overall cancer patterns reflect cancers that are most prevalent in middle and old age, especially breast, prostate, lung and colorectal. However, the spectrum of malignant diseases among younger ages (childhood, adolescence and young adulthood) differs from patterns at older ages and even among themselves. A prior monograph from the Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) program indicated that malignant disease in persons aged 15–29 years is unique in the distribution of types that occur, with Hodgkin's lymphoma, melanoma, testis cancer, female genital tract malignancies, thyroid cancer, soft tissue sarcomas, and nongonadal germ-cell tumors accounting for 95% of the cancers in this age group. The vast majority of cancers diagnosed before age 30 appears to be spontaneous and unrelated to either carcinogens in the environment or inherited factors [1].

Compared with younger and older age groups, adolescents and young adults have experienced little or no improvement in cancer survival rates in more than two decades. The SEER reports have addressed concerns about the deficit in survival improvement in this population and attributed it to a lack of awareness of the cancer problem in this age group, lack of health-care insurance coverage and access to health care [1–4]. During recent years, more attention has been drawn to the need for further development of treatment services available to adolescents and young adults with cancer. Some developed countries have also reported descriptive epidemiologic results based on population data for AYAs with cancer [5–14]. However, little attention and few resources have been devoted to studying the incidence, risk factors, survival and mortality in this age group in Japan.

To provide a comprehensive picture of the cancer mortality and trend analysis in individuals aged 15–29 years in Japan, we analyzed the occurrence of death from cancer among AYAs at the population level over the period of 1970–2006, using official death certificates, which record 100% of deaths in Japan.

materials and methods

The number of deaths by cause, stratified for sex and by 5-year age group for cancer for the period 1970–2006, was derived from vital statistics compiled by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

*Correspondence to: Dr N. Sakamoto, The Division of Epidemiology, Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Ookura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. Tel: +81-03-3416-0181; Fax: +81-03-5494-7490; E-mail: sakamoto@nch.go.jp