

4. Gadner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008;111:2556–2562.
5. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer* 2006;107:613–619.
6. Gadner H, Ladisch S. The treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. pp. 229–253.
7. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, et al. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:108–114.
8. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228–233.
9. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2435–2441.
10. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:71–75.
11. Davidson L, McComb JG, Bowen I, et al. Craniospinal Langerhans cell histiocytosis in children: 30 years' experience at a single institution. *J Neurosurg Pediatr* 2008;1:187–195.
12. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:66–71.
13. Pollono D, Rey G, Latella A, et al. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:696–699.
14. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:438–444.

Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Neonates: A Nationwide Survey in Japan

Nobuhiro Suzuki, MD, PHD, Akira Morimoto, MD, PHD, Shouichi Ohga, MD, PHD, Kazuko Kudo, MD, PHD, Yasushi Ishida, MD, PHD, and Eiichi Ishii, MD, PHD, for the HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology*

Objective To assess the etiology, prognosis, and appropriate treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in neonates.

Study design We collected information on neonates in whom HLH was diagnosed between 1997 and 2007 from participating members of the Japanese Society of Pediatric Hematology.

Results HLH was diagnosed in 20 patients within 4 weeks after birth. Of the diagnostic criteria for HLH-2004, the incidence of fever was quite low in preterm infants, and hypertriglyceridemia and neutropenia were uncommon. Familial HLH (n = 6) or severe combined immunodeficiency-associated HLH (n = 1) was diagnosed in 7 patients, and 2 of them have survived. Herpes simplex virus-associated HLH was diagnosed in 6 patients, and 2 of them have survived. The overall survival rate for the 20 patients was 40%.

Conclusions HLH is rare in neonates and has a poor prognosis. Early diagnosis and immediate treatment are required when considering the possibility of herpes simplex virus-associated or familial HLH. (*J Pediatr* 2009;155:235-8).

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) comprises a heterogeneous class of often fatal disorders characterized by activation and dysregulation of T-cells and macrophages.¹ The central role played by CD8 T cell activation, interferon overproduction, and macrophage activation in the pathophysiology of the disease was demonstrated in perforin-deficient mice.² HLH encompasses several entities, including a primary form that may be familial HLH, with an estimated incidence of 1 in 50 000 births,³ and a secondary form associated with infections, malignancies, and rheumatologic disorders.⁴

Neonatal HLH with an onset within 4 weeks after birth is rare, and the diagnosis is frequently delayed, made only at autopsy or missed completely. Speculating that neonatal HLH might differ from HLH in older children in etiology, manifestations, or laboratory findings, we conducted this nationwide Japanese survey of cases of neonatal HLH to clarify the etiology and prognosis. On the basis of the findings, we propose an appropriate strategy for diagnosis and treatment.

Methods

Clinical and laboratory findings at the onset, treatment, and outcome were analyzed in neonates in whom HLH was diagnosed at ≤ 4 weeks after birth between 1997 and 2007. Data were collected from participating members of the Japanese Society of Pediatric Hematology. The diagnosis of HLH was mainly based on the HLH-2004 criteria (Table I).⁵ Patients whose laboratory data did not fulfill the HLH-2004 criteria were also included when they had a family history of HLH or hemophagocytosis in the peripheral blood.⁶ All aspects of this investigation were approved by the appropriate institutional review boards.

Results

HLH was diagnosed in 20 neonates (10 male, 10 female; Table II). The day of onset was from 0 to 28 days after birth (median, 6.5 days); HLH was diagnosed in 6 patients at birth. Eight patients were preterm, < 37 weeks gestational age.

Clinical and biological findings are summarized in Figure 1. Fever was noted in only 1 of the 8 preterm infants (12.5%), compared with 10 of the 12 term infants (83.3%). Hypertriglyceridemia and neutropenia were

$\beta 2$ -MG	beta-2-microglobulin
CSF	Cerebrospinal fluid
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis
HSV	Herpes simplex virus
LDH	Lactate dehydrogenase
SCID	Severe combined immunodeficiency
sIL-2R	Soluble Interleukin-2 receptor

From the Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine (N.S.), Sapporo, Japan; Department of Pediatrics, Jichi Medical University School of Medicine (A.M.), Shimotsuke, Japan; Department of Pediatrics, Kyushu University Faculty of Medicine (S.O.), Fukuoka, Japan; Department of Pediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba (K.K.), Tsukuba, Japan; Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital (Y.I.), Tokyo, Japan; and Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine (E.I.), Toon, Japan

*A list of hospitals that enrolled patient(s) in this study appears in the Appendix (available at www.jpeds.com).

The authors declare no real or perceived conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2009 Mosby Inc. All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2009.02.050

Table I. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis

The diagnosis of HLH can be established when 1 of either 1 or 2 below is fulfilled:

- 1) A molecular diagnosis consistent with HLH
- 2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 of the 8 criteria below)

Fever
 Splenomegaly
 Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood):
 Hemoglobin <100 g/L
 Platelets $<100 \times 10^9/L$
 Neutrophils $<1.0 \times 10^9/L$
 Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
 Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (ie, ≥ 265 mg/dL)
 Fibrinogen ≤ 1.5 g/L
 Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes.
 No evidence of malignancy
 Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)
 Ferritin ≥ 500 microgram/L
 Soluble CD25 (ie, soluble IL-2 receptor ≥ 2400 U/mL)

infrequent. Respiratory distress was noted in 15 patients at birth, including all 8 preterm infants. Nineteen patients had an elevated lactate dehydrogenase (LDH) level. The urinary beta-2-microglobulin ($\beta 2$ -MG) level was elevated to $>1\ 000\ \mu\text{g/L}$ (range, 3.33-96 630 $\mu\text{g/L}$; median, 3 900 $\mu\text{g/L}$) in 8 of the 11 patients examined (72.7%). Of the 6 patients who had the disease at birth, fetal distress had been diagnosed in 4 before delivery. Hydrops fetalis was present in 1 patient (patient 8). Two patients had skin manifestations, erythema in patient 4 and a dusky-red papular rash in patient 19. Abnormal results on magnetic

resonance imaging of the brain were recorded in 3 patients with clinical manifestations of impaired consciousness (patient 6), seizure (patient 11), or ocular deviation (patient 9). The cerebrospinal fluid (CSF) was examined in 10 patients, and results were abnormal in 2 cases, with a polymorphonuclear cell dominant pleocytosis in patient 6 and a raised protein level but a normal white blood cell count and impaired consciousness in patient 8.

Six patients (30%) were considered to have familial HLH. Severe combined immunodeficiency (SCID)-associated HLH was diagnosed in 1 patient. Herpes simplex virus (HSV)-associated HLH was noted in 6 patients (30%). The other 7 patients had HLH associated with cytomegalovirus, coxsackievirus, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, or cause unknown.

Patients were treated with corticosteroid (n = 17, 85%), intravenous gamma globulin (n = 15, 75%), exchange transfusion/plasma exchange (n = 12, 60%), and cyclosporine, etoposide, or acyclovir (n = 8-9, 40%-45%; Table II). Three patients with familial HLH-3 (UNC13D deficiency), SCID-HLH, and unknown cause-HLH underwent subsequent hematopoietic stem cell transplantation.

Eight of the 20 patients survived (40%). Of the 7 patients with familial HLH or SCID-HLH, only 2 (28.6%) have survived (Figure 2), and of 6 patients with HSV-HLH, only 2 (33.3%) survived, despite receiving acyclovir. No significant statistical differences were found between the 8 survivors and the 12 non-survivors in their laboratory findings, including aspartate aminotransferase, LDH, ferritin, soluble IL-2 receptor (sIL-2R), and fibrinogen (data not shown).

Table II. Patient characteristics

n	Sex	GA (weeks)	Onset (days after birth)	Matched numbers of HLH-2004 diagnostic criteria	Type of HLH	Therapy	Outcome
1 ²¹	M	23	17	5/6	CMV	γ , S	Dead 73d
2	F	27	0	4/5	FHL*	γ , S	Dead 2 m 18d
3	F	29	7	2/5	HSV	γ	Dead 10d
4	M	30	0	6/7	FHL*	S, C, Et	Alive 7m+ (with disease)
5 ²²	M	31	0	6/8	FHL*	S	Dead 42d
6	F	33	11	5/8	COX	E	Alive 1y 9m+
7	F	36	0	5/7	unknown	γ , S, E, HSCT	Alive 9y 4 m
8 ²³	M	36	0	6/8	FHL-3	γ , S, C, Et, P, CA	Dead 114d
9	F	37	14	7/8	unknown	γ , S, Et, ACV	Alive 5y 11m+
10	F	38	5	7/8	HSV	γ , S, C, Et, ACV	Dead 27d
11	M	39	3	6/8	HSV	γ , S, C, Et, P, ACV	Dead 61d
12	F	39	0	6/8	unknown	γ , S, C, Et, E	Dead 35d
13 ²⁴	M	39	4	5/7	HSV	γ , S, C, E, ACV	Alive 1y 10m+
14	F	39	28	6/7	unknown	S, Et, E	Dead 38d
15	M	39	8	5/7	HSV	γ , S, C, E, ACV	Alive 2y 6m+
16	M	39	24	7/7	FHL-3	γ , S, C, HSCT	Alive 1y 6m+
17	M	39	17	5/6	FHL-2	γ , S, E, ACV	Dead 29d
18	F	40	6	6/6	HSV	γ , S, E, ACV	Dead 29d
19	F	41	19	5/8	SCID	γ , S, C, Et, E, ACV, HSCT	Dead 2 m 27d
20	M	41	17	5/8	MRSA	antibiotics	Alive 7y 7m+

M, Male; F, female; CMV, cytomegalovirus; FHL, Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; HSV, herpes simplex virus; COX, coxsackievirus; SCID, severe combined immunodeficiency disease; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; γ , gamma globulin; S, corticosteroid; C, cyclosporine; Et, etoposide; E, exchange transfusion; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; P, plasma exchange; CA, cytosine arabinoside; ACV, acyclovir; d, days; m, month(s); y, year(s).
 *FHL of unknown genetic defects with positive family history.

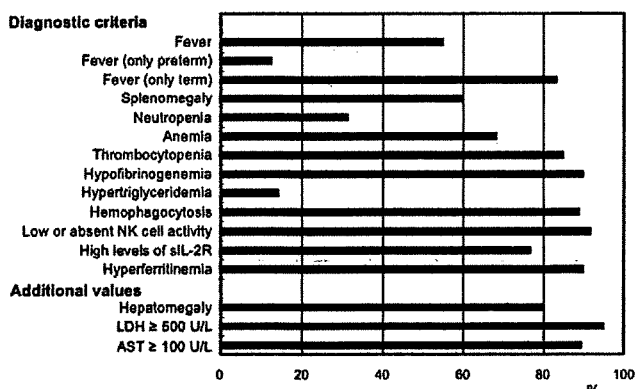


Figure 1. Incidence of clinical and biochemical findings of 20 patients with neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis. Of the usual diagnostic features, neutropenia and hypertriglyceridemia were low, and the incidence of fever was low in the preterm neonates.

Discussion

Most reports of HLH in neonates have been included in childhood HLH studies.^{7,8} Consequently, the characteristics of neonatal HLH have not been well defined. In a recent study of infantile HLH, the 9 cases of neonatal HLH had a poor prognosis, 2 of the 9 cases with familial HLH developed disease at birth and 7 patients with HSV-HLH or enterovirus-associated HLH presented between 4 and 13 days after birth.⁹ Although HSV and enterovirus are uncommon pathogens in HLH in older children, they have been reported as causes of severe HLH in neonates.^{6,10-12} In this study, 30% of the cases were diagnosed as HSV-HLH, with a poor prognosis.

The onset of familial HLH occurs at <1 year of age in 70% to 80% of the cases, and only approximately 10% of patients had symptoms within the neonatal period.¹³ However, our study and an earlier report revealed that at least 30% of neonatal HLH could be classified as familial HLH.⁹ In most cases of familial HLH, immunotherapy can temporarily control the disease, but the disease is eventually fatal unless hematopoietic stem cell transplantation is performed.¹⁴ Considering that at least 60% of neonatal HLH is HSV-HLH or familial HLH, the appropriate treatment is high-dose acyclovir¹¹ followed by immunotherapy started immediately after making the diagnosis and surveying for pathogens.

Because fever seldom developed in the preterm infants in this study, HLH enters the differential diagnosis in preterm infants even when fever is absent. Most older children with HLH have hypertriglyceridemia,¹⁵ which was found in only 14.3% of our patients. This difference may reflect the different metabolism of lipids in neonates compared with older patients.¹⁶

Neonatal hemochromatosis is sometimes indistinguishable from neonatal HLH. A ferritin level exceeding 10 000 mg/L has a high specificity and sensitivity for HLH,¹⁷ and fever, cytopenias, and hypertriglyceridemia are not observed

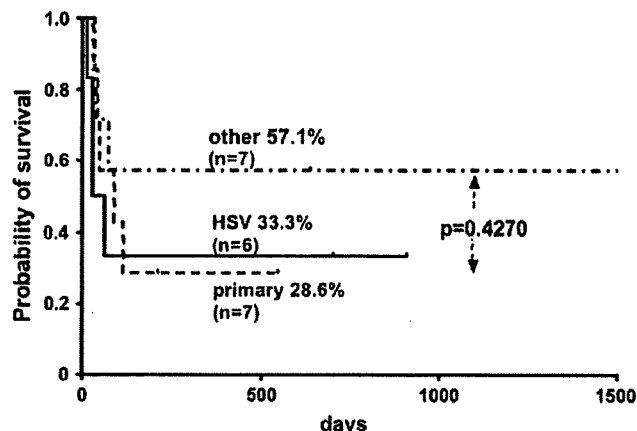


Figure 2. Outcome of patients with HLH according to the etiology. The 5-year overall survival rate of primary HLH (familial and severe combined immunodeficiency-associated HLH) and HSV-associated HLH was poor compared with that of other HLH, although no significant difference was observed in the 3 groups.

in patients with neonatal hemochromatosis.^{18,19} However, these findings are not always useful for differentiating the 2 conditions in neonates. Evaluation of hemophagocytosis, natural killer cell activation, and sIL-2R may help. Urinary β 2-MG is also a useful marker for HLH.²⁰

In conclusion, the incidence of clinical and laboratory findings of neonatal HLH differ from those of childhood HLH. Neonates with hepatomegaly, thrombocytopenia, and elevated LDH levels should be further examined to exclude HLH. Once HLH is suspected, viral studies, levels of urinary β 2-MG, sIL-2R, and natural killer cell activity, and an examination for hemophagocytosis in the bone marrow should be performed. Simultaneously, prompt treatment with combined high-dose acyclovir, gamma globulin, and cyclosporine with or without corticosteroid should be instituted. Etoposide should be used immediately after recognizing inadequate control of the disease by the initial immunotherapy. In familial cases, subsequent pregnancies and offspring should be closely monitored. ■

The authors thank the physicians who participated in this study. We also thank Dr Peter Olley (Professor Emeritus, University of Alberta, Canada) for help with the manuscript preparation.

Submitted for publication Nov 3, 2008; last revision received Dec 30, 2008; accepted Feb 26, 2009.

Reprint requests: Nobuhiko Suzuki, M.D., PH.D., Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo, 060-8543 Japan. E-mail: nsuzuki@sapmed.ac.jp.

References

- Ishii E, Ohga S, Tanimura M, Imashuku S, Sako M, Mizutani S, et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH study group. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30:276-83.

2. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8 + T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004;104:735-43.
3. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35.
4. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
5. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
6. Imashuku S, Tanaka T, Togari H, Teramura T, An B, Okubo H, et al. Detection of hemophagocytes in blood smears in fatal disseminated neonatal herpes simplex virus infection. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 2000;6:425-8.
7. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. report of 122 children from the international registry. FHL study group of the histiocyte society. *Leukemia* 1996;10:197-203.
8. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:123-9.
9. Imashuku S, Ueda I, Teramura T, Mori K, Morimoto A, Sako M, et al. Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients. *Eur J Pediatr* 2005;164:315-9.
10. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:758-63.
11. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:243-6.
12. Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE, Taggart EW, Enriquez FR, Hillyard DR, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:546-50.
13. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.
14. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.
15. Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G, Neven B, Picard C, Blanche S, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 2007;120:e622-8.
16. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:202-10.
17. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1227-35.
18. Parizhskaya M, Reyes J, Jaffe R. Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:360-6.
19. Kapoor S. Distinguishing hemophagocytic lymphohistiocytosis from hemochromatosis in patients with hyperferritinemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1287-8.
20. Hibi S, Ikushima S, Fujiwara F, Hashida T, Tsunamoto K, Todo S, et al. Serum and urine beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1995;75:1700-5.
21. Maruyama K, Koizumi T, Hirato J. Cytomegalovirus infections associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant. *Pediatr Int* 2006;48:648-50.
22. Nitta A, Suzumura H, Watabe Y, Okuya M, Nakajima D, Kurosawa H, et al. Fetal hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant. *J Pediatr* 2007;151:98.
23. Nakao T, Shimizu T, Fukushima T, Saito M, Okamoto M, Sugiura M, et al. Fatal sibling cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) with MUNC13-4 mutations: case reports. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:171-80.
24. Yamada K, Yamamoto Y, Uchiyama A, Ito R, Aoki Y, Uchida Y, et al. Successful treatment of neonatal herpes simplex-type 1 infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis and acute liver failure. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:1-5.

Appendix

List of hospitals that enrolled patient(s) in this study: Asahikawa-Kosei general Hospital; Chiba University Hospital; Dokkyo Medical University Hospital; Ehime University Hospital; Gifu Prefectural General Medical Center; Gunma Chil-

dren's Medical Center; Hiroshima University Hospital; Jichi Medical University Hospital; Kanagawa Children's Medical Center; University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine; Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital; Sapporo Medical University Hospital; Tsukuba University Hospital; Wakayama Medical University Hospital; Yamagata University Hospital.

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 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り, 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)
ドキシソルビシン(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 スタッフ・ 専門家	ハードウェア 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	機器の変更 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 自立	病気の自然歴に対する認識 身体的 心理的	社会心理的なサポート 財政的・指導的サポート
	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生率は、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

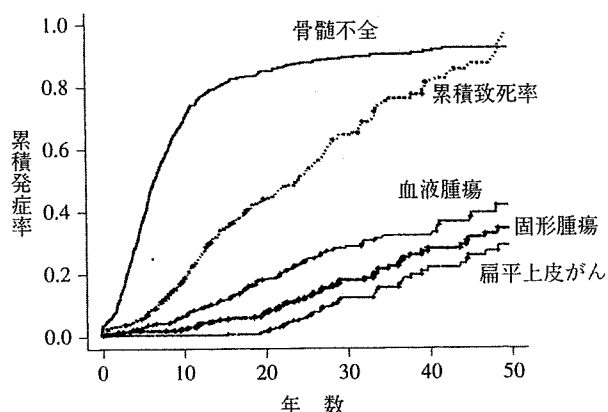


図 Fanconi貧血における後期合併症の経年的累積発症率 (文献14)より引用)

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生率は、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, 血液学の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, 子癩前症, 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)}

米国小児科学会と米国家家庭医学会・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える。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,

白血病・がん

まえだ みほ
前田 美穂*

要旨

小児がん患者の思春期へのキャリアオーバーを考える場合、すでに治療を終了している小児がん経験者の思春期における晩期合併症が重要な課題になってくる。本稿では小児がん経験者の晩期合併症のうち、低身長、心毒性、神経障害、感覚器障害、骨・歯芽の障害、二次がんに焦点をあて、それぞれ解説を行った。また小児がんの長期フォローアップのシステム構築の重要性についても述べた。

はじめに

わが国の白血病を含む小児がんの発症頻度は、15歳未満では年間約1万人に1人といわれている。発症の年齢分布は腫瘍の種類によって相違がある。出生時から幼児期にかけて発症のピークがあるものに神経芽腫、網膜芽腫、Wilms腫瘍などがある。また2峰性の発症ピークをもつものに奇形腫、横紋筋肉腫、肝腫瘍などがある。第1のピークは出生から幼児期であり、第2のピークは成人期である。そのほか小児期に小ピークがあり、年齢とともに増加する腫瘍に白血病、悪性リンパ腫、脳腫瘍があり、青年期にピークがある腫瘍には骨肉腫、Ewing肉腫などがある¹⁾。

思春期へのキャリアオーバーという今回のテーマは、出生時から幼児期、遅くとも低学年の学童期に発症した患者に関する問題を取り扱うことになる。疾患そのものが思春期に入って治癒している場合と、思春期になってもまだ治療が必要な場合があり、前者では治療終了後の

晩期合併症が大きな問題になり得る。小児がん患者のキャリアオーバーを考えるとときに大きな問題になってくるのは、この晩期合併症についてであると考えられ、本稿では、主に治療終了後に起こる晩期合併症に焦点を当てて述べることにする。

I 思春期の晩期合併症とその対応

1. 内分泌障害（低身長）

小児がんの晩期合併症には、表のようなものがある。この中で、年齢が関与してくるものとしては、内分泌障害、とくに低身長、思春期早発、あるいは思春期開始の遅延などがある。低身長は頭蓋放射線照射後に多くみられるが、その主な原因として、成長ホルモン（growth hormone：GH）を分泌する下垂体前葉への放射線照射によりホルモン分泌不全を起こすためと考えられている。最近では脳腫瘍の治療において、あるいは白血病や悪性リンパ腫の中枢神経浸潤予防のために頭蓋放射線照射を行う患者が限定されつつあり、以前より低身長を呈するものは少なくなってきた。下垂体前葉からはGH

* 日本医科大学小児科

〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

表 小児がん経験者における晩期合併症

身体的問題
内分泌障害
低身長
性腺機能障害
甲状腺機能障害
副腎機能障害
糖尿病
心毒性
拡張型心筋症
心不全
中枢神経障害
中枢神経障害
感覚器の異常
視力障害
白内障, 緑内障
流涙量低下
聴力障害
皮膚の異常
骨・歯芽の異常
骨粗鬆症
大腿骨頭壊死
側弯
欠損歯, 矮小歯
歯根の異常
肝障害
消化器障害
腎障害
呼吸器障害
免疫能異常
二次がん (良性腫瘍も含む)
その他
心理的問題
PTSD
よくうつ
登校拒否
その他

のほかにも甲状腺刺激ホルモン, 副腎皮質刺激ホルモン, 性腺刺激ホルモン, プロラクチンなどが分泌されるが, GH がもっとも放射線に対する感受性が高いことから, もっとも早く障害を受けるとされている。

放射線照射が原因と考えられる低身長には頭蓋放射線照射のほかに, 造血幹細胞移植時に前処置として行われる全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) がある。いずれも照射

を低年齢で受けた場合に低身長を呈することが多い²⁾。造血幹細胞移植では, 放射線が骨へ直接影響し, 成長に支障をきたすこともある。移植を受けた場合, 座高が低いとの報告もある。また治療中の低栄養なども最終身長へ影響を及ぼすであろうといわれている。

また, 頭蓋放射線照射は思春期の発来を早めるともいわれている³⁾。小児白血病で治療を受けた女子を対象に初潮年齢をみた報告で, 全体の初潮の平均は 12.3 歳であるが, 9 名中 8 名が頭蓋放射線照射を受けている低身長群では 11.5 歳, 軽度低身長群では 12.5 歳, 平均身長群では 12.0 歳, 軽度高身長群では 12.7 歳であり, 低身長群の平均初潮年齢は他群より有意に早かった⁴⁾。

低身長への対応としては, 成長のデータを正確にとり, 身長の伸びの遅れを早く知ること, Tanner の成熟度のチェックを定期的に行い, 性成熟の度合いを把握することがまず必要になる。その上で, 身長の伸びが GH の不足によるものか否かを GH 負荷試験を行って判定し, GH の補充が必要であれば, それを行うという順になろう。

小児がん経験者の GH の補充に関しては, 再発や二次がんの発生を心配する向きもある。米国の Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) の報告⁵⁾では, 5 年以上生存している 13,539 名の小児がん患者のうち GH の補充療法を受けた 361 名における再発率, 二次がんの発症頻度, 死亡率を, 補充療法を受けていない例と比較した結果, 再発率に差はなかったとしている。しかし補充療法を受けた群に 15 名の二次性の固形腫瘍がみられ, 非投与群に対し, 相対危険率が 3.21 (95% CI: 1.88~5.46, p<0.0001) であった。とくに GH 補充療法を受けた白血病・悪性リンパ腫 122 名のうち 3 名に骨肉腫が発症したが, GH 補充を受けていない 4,500 名のうち骨肉腫が発症したのは 2 名であった。また GH 補充療法を受けた 172 名の中中枢神経腫瘍の

うち、5名に髄膜腫の発症がみられた。骨肉腫も髄膜腫もGHおよびインスリン成長因子受容体を発現している腫瘍である。ただし、本検討の諸条件を考慮するといくつかの問題があり、二次性の固形腫瘍発生とGH補充との間に有意な関係があるとは言い切れないが、今後のプロスペクティブな検討が必要であるという結論であった。

2. 心毒性

小児がん治療で汎用されるアドリアマイシン、ダウノマイシンなどのアントラサイクリン (anthracycline: ATC) 系抗がん薬には、慢性の蓄積性の心毒性がみられる。累積使用量が多くなると拡張型心筋症を呈し、うっ血性心不全に陥る危険性が高まる。思春期のような成長期には循環血液量増加を伴う体重増加により動脈系の血管抵抗による圧負荷が起り、心臓には通常以上の負荷が加わり、心機能代償不全の危険性が高まる。

心機能障害が進行すると、症状として易疲労感、運動耐用力の低下、咳嗽、呼吸困難、さらに身体所見として多呼吸、頻脈、肝腫大、ラ音の聴取などが認められるが、初期はまったく自覚症状のないことが多い。

文献的に、ATCの累積投与量が 150 mg/m^2 以下ではうっ血性心不全の確率は0%であるが、 550 mg/m^2 で7%に達するとか、ATCの累積投与量 300 mg/m^2 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との報告⁶⁾がある。潜在性の心機能障害は、ATC系抗がん薬累積投与量 $<400\text{ mg/m}^2$ で11%、 $400\sim 599\text{ mg/m}^2$ で23%、 $600\sim 799\text{ mg/m}^2$ で47%、 $>800\text{ mg/m}^2$ で100%に認められるとする報告⁷⁾などがある。また 175 mg/m^2 でも運動負荷後の心エコー検査で異常値が得るとの報告⁸⁾などがある。

ATCの心毒性は使用年齢と関係があるとされている。5歳以下の低年齢での使用が心毒性の確率を高めると報告されている。さらに性別

との関係も指摘されている。心エコーによる心収縮率やエルゴメーターを使用した検討で女子に心毒性の発現が高いとの結果がでている。この理由として体内の脂肪量が多い女子では、ATCの代謝が遅くなるため長時間にわたりATCが体内に残存し、心臓への影響が大きいという見解のほか、ATCは脂肪組織に入りやすいため、脂肪が多い女子では同じ量が投与された場合、心臓での濃度が高くなるのではないかとの考えもある。

心毒性に対する対応は、まずATCの総投与量を 250 mg/m^2 以下にするなど投与量に留意するほか、重量負荷運動の制限、肥満の防止、禁煙（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）などの予防もかかせない。妊娠時の身体的負荷も心毒性を助長することが知られている。思春期以降も注意は欠かせないということである。

心不全を呈した場合の治療は、他の原因の心不全の治療と同じようにアンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB)、ジゴキシン、βブロッカー、利尿薬 (スピロノラクトンなど) の投与であり、最終的には心臓移植ということになる。

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ブロッカー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。しかし長期の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、すでに左室壁の菲薄した者では後負荷を増大させ、さらに左室壁を薄くするとの危惧もある。この項の最初に述べたように思春期は身体の成長という負荷が加わる時期であるため、ATC 250 mg/m^2 以上の使用歴、あるいはそれ以下でも過去に心機能異常を指摘されたことがある場合などは、定期的に心エコー検

査を施行することを推奨する。

③. 神経障害、認知力障害

小児がんの治療では、中枢神経へ影響を及ぼす治療もある。頭蓋放射線照射、脳腫瘍の摘出など脳の手術、髄注あるいはメソトレキセートやサイトシンアラビノシドなどの薬剤を大量に使用したときに、知能障害や認知力低下などがみられることがあり、これが思春期まで続くため、学校生活に影響を及ぼすことがある。支援学級での学習、あるいは個人の状態に合わせた教育の選択が必要になることがある。知能障害についてもさまざまなことがわかってきている。頭蓋照射後にみられる知能障害について、すべてが同じように障害されるわけではなく、言語性IQより動作性IQのほうが低下しやすいとの報告もある。

また中枢神経障害の一つとして、てんかんを呈することがある。脳波や脳のMRIなど画像的な検査を行い二次性脳腫瘍などを否定した後、抗けいれん薬の投与が必要になることもある。神経専門医などともよく相談し、治療を行う必要がある。

④. 感覚器・皮膚の障害

a. 聴覚

シスプラチン、あるいはカルボプラチンなどの白金製剤を一定量以上使用した場合や、頭蓋あるいは耳の周囲に放射線照射を行った場合は後遺症として感音性難聴をみることがある。これらの場合は聴力検査を定期的に行い、低下が認められた場合は補聴器の使用、あるいは学校での座席の配慮などが必要である。

b. 視覚

ステロイドの長期使用は、白内障や緑内障の危険がある。また、眼部あるいはその周囲への照射は視力障害を生じることがある。白内障は治療終了後に長期経過してからではなく、治療終了後の比較的早い時期に出現することが多いため、治療終了時に眼科で診察してもらい必要に応じてフォローアップしてもらおうとよい。

c. 皮膚

皮膚の障害のほとんどは造血幹細胞移植後のGVHDによるものである。中学生などではそれがいじめの原因になったりすることがあるので、十分に配慮することが望まれる。

⑤. 骨の異常・歯芽の異常

骨量の低下は、副腎皮質ホルモン剤を治療に使用した白血病や悪性リンパ腫経験者にみられるとの報告が多い⁹⁾が、それ以外の抗がん薬や放射線照射が関係しているとの指摘もある。最近、骨量の低下や骨粗鬆症に対して、ビスホスホネートによる治療や、カルシウムやビタミンDの補充を行い、効果があったとの報告もあるが、骨量など骨代謝にかかわる評価法の問題もあり、今後さらに検討していくべき課題の一つである。やはり、副腎皮質ホルモン剤の関与が考えられている大腿骨頭壊死も重要な問題である。副腎皮質ホルモン剤の中でもデキサメサゾンの使用との関連が強く、とくに10歳以上の女子に多くみられるとされている。

歯芽の発育障害も問題になることがある。頭蓋放射線照射が主な原因とされるが、幼少時に化学療法を受けた頭蓋照射の既往のない例でも永久歯が矮小歯であったり、欠損していることがある¹⁰⁾。造血幹細胞移植を受けた場合に時々みられる唾液の減少が、う歯を引き起こすこともある。

⑥. 二次がん

小児がん治療後の晩期合併症で、生命を脅かすおそれがあるものの一つに二次がんがある。欧米からはHodgkinリンパ腫治療後の二次がん報告が多い¹¹⁾が、日本ではHodgkinリンパ腫自体が少ないため、絶対数はそれほど多くない。一次がんとしては、Hodgkinリンパ腫のほかに骨肉腫、軟部腫瘍、脳腫瘍、白血病、Wilms腫瘍、非Hodgkinリンパ腫、神経芽腫などが比較的多いとされている。また二次がんとしては、中枢神経腫瘍（髄膜腫のような良性脳腫瘍も含む）、皮膚腫瘍、AML・骨髄異形成症候群

(myelodysplastic syndrome : MDS), 甲状腺腫瘍などが比較的多く報告されている。二次がんはエトポシドを代表としたトポイソメラーゼII阻害薬に関連したAMLのように比較的治療後早期に発症するものから, 10年, 20年あるいはそれ以上経過してから発症するものまである。

幼少時に治療を受けた場合, 思春期でも注意が必要である。急性白血病や悪性リンパ腫の治療で使用されたトポイソメラーゼII阻害薬によるAMLは, 使用後2, 3年以内に発症し, 芽球の特徴として11q23に切断点をもつ染色体異常と*MLL* 遺伝子の再構成がある¹²⁾。

二次がんへの対応は現段階では大変難しい場合が少なくない。エトポシドの使用が二次性白血病を起しやすいたことが確実視されるようになって, 総投与量や使用方法を検討する報告が散見されるようになった。例えば, 総投与量が2,000 mg/m²未満の113名の胚細胞腫患者では二次性白血病を呈したものはなかったが, 2,000 mg/m²以上の82名中5名で二次性白血病を発症したという報告¹³⁾, 投与方法は連日投与の場合のほうが隔日投与や1週間に1回投与より二次性白血病を呈する確率が低いとするものなどがある。これらの二次がんを呈した症例における使用抗がん剤の種類や使用方法などをよく分析し, さらに近年行われている遺伝子の分析などに基づく原因究明などの試みから, 新しい知見が出てくることを期待したい。放射線との関係に関しては, 近年照射量を少なくしたり, 照射野を縮小したり, 照射対象を限定したりすることが今後, 二次がんの減少に役立つのではないと思われる。

7. 心理的な問題

思春期で大きな問題になる晩期合併症として, 身体的な事項だけでなく心理的な問題があると思われる。治療が終了しても通院が終了するわけではない。治療終了後の数年は通院の回数も比較的多く, 学校を欠席したり遅刻しなければならないことも多い。また脱毛, 側弯など

の容姿の変化, 治療の時期が学齢期であった場合は勉学の遅れや友人との関係などの問題から登校拒否や引きこもり, うつなどもみられるといわれている。つらかった治療や, 病院生活を思い出すことによるPTSD (post traumatic stress disorder) も認められることがある。最終学歴や就労の状態を兄弟と比較した検討で, 小児がんを経験したもののほうが兄弟より最終学歴が低く, 就労状態もよくないとの結果が出ている。

小児がん経験者に対し, 彼らの問題を十分に把握し, 適切なフォローアップを行っていくことが重要であるが, 小児がんの治療後に起こった問題について社会にきちんと認識してもらい, 小児がん経験者の学校生活における支援体制の強化や就労の条件を考慮するなどの対応をしてもらえるよう, 医療者側からの働きかけも必要である。

II 長期フォローアップの重要性

小児がんの予後が改善し, 小児がんの長期生存者が増加してきた1980年代から, 欧米では治療成績の向上だけではなく, 治療後にQOLの良好な生活を送るのにはどのようにしたらよいかということに視点をおいた診療や研究が少しずつ行われるようになった。初めのうちは, いち早く生存率の向上がみられたHodgkinリンパ腫を中心に行われていたが, 1994年に米国で, 小児がん経験者を対象にした研究グループであるCCSSが結成された。これは米国とカナダの26施設で1970~1986年に治療された21歳以下で発症し5年以上生存した小児がん(疾患は限定されている)患者とその兄弟を対象にした研究^{14)~16)}で, 現在までに100以上の研究成果が報告されている。CCSSの研究は, どちらかというと思春期へのキャリーオーバーの問題より, 成人に達してからの問題に焦点が当たっていて, 今回の特集の主題からは少し離れ

てしまうかもしれないが、大変重要な検討が多い。晩期合併症は思春期に限ることではなく、その後一生の問題であるため、成人期まで続く問題として多くの検討が行われている。

わが国でもやっこの数年、小児がん経験者のフォローアップの重要性に目が向けられてきた。長年にわたり、日本では病名を本人に告げることさえもほとんど行われておらず、小児がん経験者本人が自分がどのような治療を受けてきたかを把握していない事実がある。またさまざまな文化的違いもあるため、欧米と同じような形でのフォローアップができるわけではないと考えられる。小児がん経験者に生じるさまざまな問題を解決するには、まず問題点の抽出から始められるべきである。それとともに、どのような追跡方法（これには誰が、いつ、何について、どのような手段でという問題も含む）が、日本の小児がん経験者に適しているのかを検討していく必要がある。そのためには各施設が独自のフォローアップ方法を実践することにとどまらず、全国レベルでのフォローアップシステムの構築を考えるべきであろう。その中で、思春期を含め各年齢に起こりうるさまざまな問題なども見極めながら、フォローアップのプログラムを作成していくことがよいのではないかと考える。

文献

- 1) 別所文雄：小児がんの疫学。別所文雄，横森欣司（編）；子どものがん，永井書店 2006；3-12
- 2) Kaizu K, Maeda M, Fukunaga Y : Factors affecting final height and growth hormone provocation tests in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia who underwent cranial irradiation. *Jpn J Pediatr Hematol* 2008 ; 22 : 110-125
- 3) Leiper AD et al : Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1107-1112
- 4) 小倉雄一，山本正生，植田 穰：小児白血病治療終了者の“最終身長”に関する調査の検討。日本小児科学会雑誌 1990 ; 94 : 1837-1843
- 5) Sklar CA et al : Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin End Met* 2002 ; 87 : 3136-3141
- 6) Kremer LCM et al : Anthracycline-induced clinical heart failure in cohort of 607 children : Long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 191-196
- 7) Steinerz LJ et al : Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991 ; 266 : 1672-1677
- 8) Fukazawa R, Ogawa S, Hirayama T : Early detection of anthracycline cardiotoxicity in children with acute leukemia using exercise-based echocardiography and Doppler echocardiography. *Jpn Circ J* 1994 ; 58 : 625-634
- 9) Nysom K et al : Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2970-2971
- 10) 河上智美ほか：口腔内にあらわれるがん化学療法の副作用—晩期障害としての歯の形成不全を中心に—。歯界展望 2004 ; 103 : 1271-1275
- 11) Neglia JP et al : Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer : childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 618-629
- 12) Pui CH et al : Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1682-1687
- 13) Pedersen-Bjergaard J et al : Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumors. *Lancet* 1991 ; 338 : 359-363
- 14) 恒松由記子ほか：小児がん患者の成人期移行と長期フォローアップの諸問題。小児科 2005 ; 47 : 1485-1498
- 15) 石田也寸志：北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん経験者の長期的な問題点（第1編）。日本小児科学会誌 2006 ; 110 : 1513-1522
- 15) 石田也寸志：北米 Childhood Cancer Survivor Study による小児がん経験者の長期的な問題点（第2編）。日本小児科学会誌 2006 ; 110 : 1523-1533

5. 白血病の長期予後

2) 長期生存白血病患児の QOL

日本医科大学 小児科 まえだ みほ
前田美穂



KEY WORDS 小児白血病
白血病経験者
晩期合併症
QOL
心毒性



Miho Maeda

はじめに

小児白血病の治療成績はこの30年間非常に改善してきた。現在多くの小児白血病経験者が社会生活に復帰しているが、かれらのQOLは、必ずしもよくないということが近年明らかになってきた。QOLを損なう原因には、身体的な問題、心理的な問題、社会生活に伴う問題などがある。これらの問題はほとんどが治療に起因したり、原病の侵襲によって起こり、これらを総称して晩期合併症（以前は晩期障害といていた）と呼んでいる。本稿では、身体的な晩期合併症に焦点をあて、その中からとくに重要と考えられる心臓と、肺について少し詳しく解説する。

I. 小児白血病における身体的晩期合併症

小児と成人との最も大きな違いは、小児は成長するという点である。白血病の治療においても小児と成人との最も大きな相違は、小児では治療が成長に影響を及ぼすということである。中枢神経浸潤の予防あるいは治療として行われることがある頭蓋放射線照射は下垂体からの成長ホルモン（Growth hormone; GH）の分泌を低下させ、低身長を招くということが言われている。これは発達途上にある小児に特有な問題である。しかし近年は頭蓋放射線照射を行う症例が限定されてきたことやGH欠乏の際にその補充を行

表1 小児白血病の身体的晩期合併症

1. 成長・発達への影響
 - 低身長
 - 肥満・やせ
 - 思春期早発
 - 性的成熟の遅滞
 - 妊孕力低下
 - 歯芽の異常
 - 知能・認識力の低下
2. 臓器機能への影響
 - 心機能障害
 - 呼吸機能障害
 - 内分泌機能障害
 - 肝機能障害
 - 腎機能障害
 - 消化管機能障害
 - 視力障害
 - 聴力障害
3. 二次性腫瘍
 - 二次性白血病
 - 二次性脳腫瘍

うことなどにより、晩期合併症として低身長を呈する患児は少なくなってきた。頭蓋放射線照射を行う症例が限定されてきたということは、低身長をはじめとした頭蓋放射線照射の欠点を明らかにしたこととそれに置き換えられる治療法の開発という研究の成果である。

また頭蓋放射線照射や造血幹細胞移植の前処置である全身照射により、下垂体から分泌される性ホルモンの刺激ホルモンであるゴナドトロピンの分泌に問題があると、性的な成長に問題を生じることがある。さらに頭蓋放射線照射や髄注は神経系の異常を伴うこともある。

治療中に受けた輸血あるいは血液製剤の中に含まれていた肝炎ウイルスの持続感染も決して少なくなかった。とくにC型肝炎ウイルスは、そのウイルスの検査が十分にできなかった1992年以前に治療を受けた白血病患児の13~32%に感染がみられたとされている¹⁾。

また治療で使用したエトポシドのようなトポイソメラーゼII阻害薬、あるいはサイクロフォスファミドなどのアルキル化剤による二次性白血病や頭蓋放射線照射後の二次性脳腫瘍なども QOL を損なう大きな問題である。

主な身体的晩期合併症を表1に示す。

II. 心臓における晩期合併症

心臓における最も多い晩期合併症は、アントラサイクリン (Anthracycline : ATC) 系抗がん剤による心筋細胞の損傷である。ATC の心毒性には急性に起こる障害と慢性に起こる障害がある。急性心毒性は ATC 使用後1週間以内に、一過性に心筋収縮力の低下、不整脈をみるものであり、通常これは晩期合併症には結びつかない。晩期合併症として重要なのは、慢性心毒性である。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、心機能障害の頻度は増加する。慢性心毒性は、ATC の使用後1年以内に発症する早期発症の慢性進行性心毒性と1年以上してから見られる晩期発症の慢性進行性心毒性がある (表2)²⁾。

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のである³⁾。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ー代謝異常、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・蛋白の合成異常などが考えられている。

現在の小児がん治療には、様々な ATC が使用されている。Doxorubicin (DOX) のほ