

図5 CTガイド下針生検(78歳, 女性) 局所麻酔下に脊椎後方の病変より組織を採取した。診断は形質細胞腫であった。

検術の大原則は、診断に必要かつ十分な腫瘍組織を正常組織の汚染はできるだけ少なく採取することである。生検にあたっては臨床所見に関する情報を術者と病理医の間で十分に共有しておくことが重要である。骨巨細胞腫と副甲状腺機能亢進症(Brown腫瘍)、骨肉腫と骨折に伴う仮骨形成、MFHと腎癌の骨転移などは、適切な臨床情報がなければ病理診断は極めて困難である。生検術には穿刺吸引細胞診、針生検、切開生検の各方法があり、各々長所・短所があるが、特に原発性骨腫瘍が疑われる場合の最も確実に推奨される方法は切開生検である。生検を行う際には、あらかじめCTやMRIで腫瘍の局在を十分吟味し、生検時の進入路が主要な神経・血管束や関節腔を傷害しない(=腫瘍細胞で汚染しない)ように配慮する必要がある。

#### 1. 針生検

針生検は、専用の骨組織用穿刺針(OSTY-CUT<sup>®</sup>など、14~16ゲージ)を用いて病巣より組織を採取する方法で、その長所は、局所麻酔下で行えるという低侵襲性にある。脊椎、骨盤など深部の病巣に対してもX線透視またはCTガイド下に外来(あるいは一泊入院)で比較的安全に行うことが可能である<sup>4,5)</sup>。反面、得られる組織量の少なさ(1×10 mm程度)から、診断確定が難しい(正診率70~80%)という難点がある。また、硬化性病変や囊胞性病巣ではしばしば良好な標本を採取することが困難である。臨床的に転移性骨腫瘍や悪性リンパ腫などが疑われる場合、脊椎や骨盤など切開生検による侵襲が大きくなることが予想される場

合などに特に有用である(図5)。

#### 2. 切開生検

切開生検は、骨腫瘍(特に原発性悪性骨腫瘍)における最も確実・重要な診断法であり、本法を迅速かつ的確に行うことが適切な治療の第一歩でもある。原則として腰椎麻酔あるいは全身麻酔下に止血帯を使用して行う。皮切、進入路は将来の根治術の障害にならないよう(悪性腫瘍であった場合には腫瘍と共に切除可能なよう)に決定する。原則として、腫瘍の直上より四肢長軸方向に沿った皮切で、周囲正常組織の剥離は最小限にとどめて進入する。筋間よりも何れかの筋肉を通過して骨に達することで、腫瘍に汚染される筋肉を限局すると共に神経・血管束の汚染を防ぐ。術前画像および手術所見から、腫瘍の診断に適切な部位(変性、壊死の少ない腫瘍実質部)を選択し、必要十分な組織(1 cm<sup>3</sup>×数個程度)を採取することが重要である。骨外腫瘍の存在する腫瘍では、骨外腫瘍と一部骨内腫瘍を、軟骨性腫瘍を疑う場合には腫瘍と周囲皮質骨の境界も採取する。採取した組織は圧搾しないように注意して、速やかに固定する。通常のHE染色に加えて、免疫組織化学的検索、さらに遺伝子解析(Ewing肉腫/PNETにおける*EWS/FLI1*融合遺伝子など)等のために新鮮凍結腫瘍組織を採取・保存しておくことも重要である。止血はできるだけ丁寧にいき、腫瘍実質部からの出血に対してはスポンゼル等の止血剤を用いて圧迫止血する。骨皮質を採取した場合は骨セメント、骨ろうなどを充填する。腫瘍被膜、筋膜を念入りに縫合すると共に、創内にドレーンを留置し、血腫による腫瘍の汚染範囲が広がらないように注意する。場合によっては術後ギプス固定によって患部の安静を保ち、病的骨折の発生を防止することも重要である。

原発性悪性骨腫瘍(特に骨肉腫やEwing肉腫/PNETなどの高悪性度腫瘍)では、初診から治療開始までに長時間を費やすことは厳に慎まなければならない。そのためには、これらの腫瘍が疑われた場合には、可能であれば生検の段階から、術中迅速病理診断や腫瘍の凍結保存、精査、診断と同時に治療開始が可能な専門的施設で行うほうが望ましいと考えられる。

#### IV. 診断に基づいた治療戦略

臨床・画像所見、生検により診断が確定したら、治療方針を検討する。既に述べたように、必ずしも全ての骨腫瘍に外科的な治療が必要というわけではない(図4)。

### 1. 良性骨腫瘍に対する搔爬+骨移植術(図6)

骨内の良性充実性または嚢胞性病変で手術の適応となるものに対しては、腫瘍搔爬後に自家骨または人工骨移植を行う。X線透視下に病変の部位を確認し、骨皮質の最も菲薄化した部分に最短でアプローチできる皮切部位と進入路を選択する。骨皮質の開窓は腫瘍を直視下に完全に搔爬できるよう十分に大きく行う。腫瘍の再発を防ぐためには十分な搔爬が必要であるが、特に易再発性の骨巨細胞腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨線維性異形成、軟骨芽細胞腫などではサージエアトム等を用いた徹底的な搔爬が必要である。これらの腫瘍では再発率を下げるために、フェノールによる化学処理、液体窒素による凍結処理、レーザーによる焼灼、重合熱による殺腫瘍効果を期待した骨セメント充填などが併用されることもある<sup>6,7)</sup>。腫瘍搔爬後の骨欠損部は自家骨または人工骨にて充填する。自家骨は良好な骨誘導・骨伝導が期待される理想的な骨移植材料であるが、採骨部に対する侵襲の問題などから、近年では、軟骨下骨など限られた部分以外の移植骨としてはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウムなどの各種人工骨が用いられる頻度が増えている。

### 2. 原発性悪性骨腫瘍(低悪性度)

軟骨肉腫(Grade 1, 2)、高分化型骨肉腫、脊索腫などの低悪性度原発性悪性骨腫瘍では、腫瘍を周囲の正常組織と共に一塊として切除する広範切除術が治療の基本である。原則として、切除縁が腫瘍辺縁の反応層から2cm以上離れたwide marginでの切除を行う<sup>8)</sup>。仙骨発生の脊索腫など、広範切除による障害が極めて大きくなることが予想される腫瘍に対しては、炭素イオン線など重粒子線による治療が試みられ、良好な治療成績が報告されている(図7)<sup>9)</sup>。

### 3. 骨肉腫

通常型(高悪性度)骨肉腫に対する現在の標準的治療は、超大量メトトレキサート、アドリアマイシン、シスプラチン、イホスファミドの4剤を中心とした術前・術後の補助化学療法とwide margin以上での広範切除術である<sup>10,11)</sup>。これらの治療によって、かつて10~20%であった骨肉腫の5年累積生存率は70~80%にまで向上し、患肢温存率も90%を超えるようになった(図8)。しかし、初診時遠隔転移例、体幹・骨盤発生病例、化学療法に対する反応不良例などの予後はなお不良である<sup>12)</sup>。

### 4. Ewing肉腫/PNET

Ewing肉腫/PNETに対する標準的治療は、骨肉腫と同じく、術前・術後の強力な補助化学療法と広範切

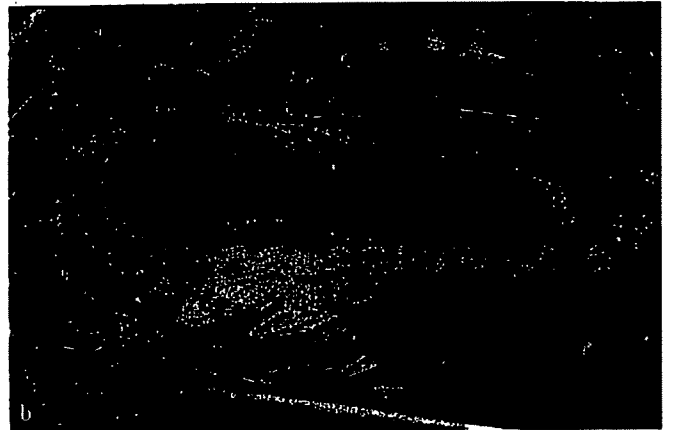
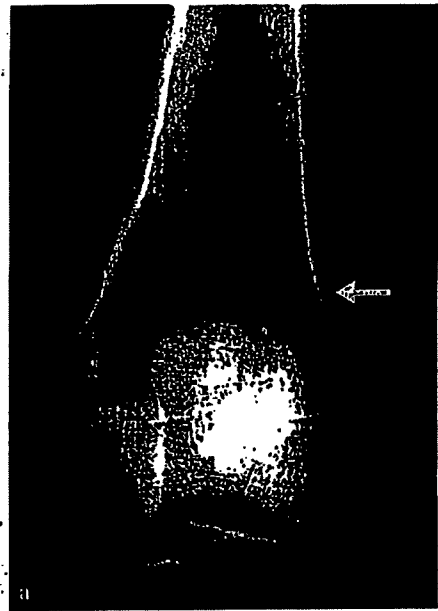


図6 搔爬+骨移植術(大腿骨動脈瘤様骨嚢腫) a:単純X線, b:骨皮質の開窓。大腿骨遠位骨幹端部に辺縁硬化を伴わない地図状の骨吸収性病変を認める。開窓は病変全体を直視下に搔爬可能のように十分に広く行う。

除術である。抗癌剤としてピンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、アドリアマイシン、イホスファミド、エトポシドなどを用いて約1年間の化学療法が行われる。Ewing肉腫/PNETは骨肉腫よりも放射線感受性が高く、脊椎・骨盤発生病など手術による障害が大きいと予想される場合には局所療法として放射線治療が選択されることもある。これらの集学的治療により、初診時遠隔転移のない限局性Ewing肉腫/PNETの5年累積生存率は50~70%にまで改善している<sup>13)</sup>。しかし、初診時遠隔転移例など高リスク症例の予後は未だ不良であり、新たな治療戦略が求められている<sup>14)</sup>。

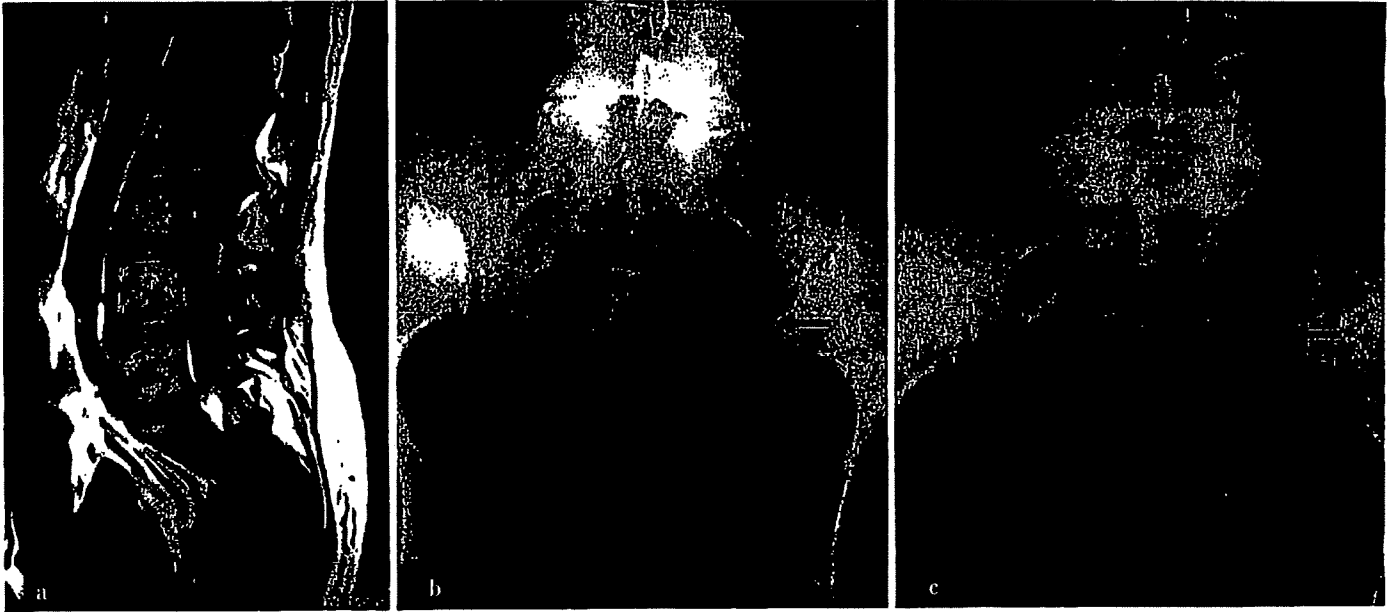


図7 仙骨脊索腫(49歳, 女性) a: MRI矢状断像(治療前), b: 単純X線(治療前), c: 単純X線(炭素イオン線70.4GyE治療後3年)。治療前, 消失していた左側の仙骨神経孔が, 治療後3年目には再び認められるようになっている。

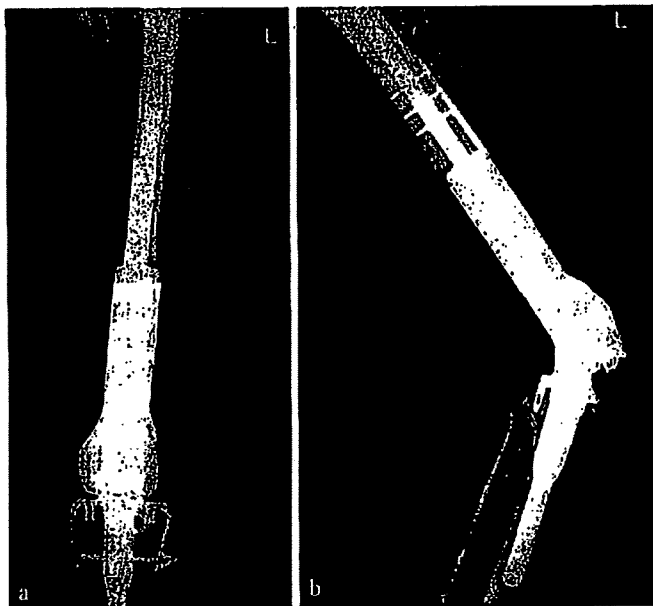


図8 大腿骨骨肉腫(広範切除+人工膝関節置換術後14年)

### 5. 原発性悪性骨腫瘍(その他)

骨MFHなど, 高悪性度の非円形細胞型悪性骨腫瘍は, 通常, 骨肉腫に準じた広範切除術と補助化学療法によって治療される<sup>15)</sup>。しかし, 症例が極めて稀なこと, 発生年齢が中高齢者に多いことなどから化学療法の適応を含めて標準的治療は未だ確立されていない。

### おわりに

多忙な第一線の病理医・整形外科医にとって, 発生頻度が稀な割には組織型・悪性度が多彩な原発性骨腫瘍の診断を遅滞なく正確に行うことはしばしば困難をとまう。一方で, これらの疾患は, 不適切な診断・初期治療が行われた場合には患者の患肢機能や生命予後に大きな影響を及ぼす重大な疾患でもある。本稿では, 第一線の臨床における診断と治療を念頭に, 骨腫瘍の臨床病理学的特徴, 診断の手順, 生検についての考え方, 診断に基づいた治療戦略について概説した。

日本整形外科学会では, 骨軟部腫瘍の診断と治療のコンサルテーションに対応可能な施設として, 全国86施設(平成19年度)に「骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー」を設けている。この「骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー」は, 日本整形外科学会ホームページ(<http://www.joa.or.jp>)からも検索可能である。稀少癌である骨腫瘍の診断・治療の判断に迷った場合には, 専門医にコンサルトすることを躊躇してはならない。「骨・軟部腫瘍診断治療相談コーナー」をそのために有用に活用していただきたいと思う。

### 文 献

- 1) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会, 国立がんセンター: 全国骨腫瘍登録一覧表, 2007

- 2) 川井 章：骨・軟部腫瘍の臨床診断。日整会誌 2008, 82 : 536-548
- 3) 川井 章, 別府保男, 中馬広一 他：高齢者悪性骨・軟部腫瘍の治療成績。日整会誌 2004, 78 : 377-381
- 4) Welker, J.A., Henshaw, R.M., Jelinek, J. et al : The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000, 89 : 2677-2686
- 5) Nourbakhsh, A., Grady, J.J., Garges, K.J. : Percutaneous spine biopsy —a meta-analysis—. *J Bone Joint Surg Am* 2008, 90 : 1722-1725
- 6) O'Donnell, R.J., Springfield, D.S., Motwani, H.K. et al : Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1994, 76 : 1827-1833
- 7) Malawer, M.M., Bickels, J., Meller, I. et al : Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. *Clin Orthop Relat Res* 1999, 359 : 176-188
- 8) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会 編：骨・軟部肉腫切除縁評価法, 金原出版, 東京, 1989, 3-19
- 9) Imai, R., Kamada, T., Tsuji, H. et al : Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. *Clin Cancer Res* 2004, 10 : 5741-5746
- 10) Bielack, S.S., Kempf-Bielack, B., Delling, G. et al : Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk; an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002, 20 : 776-790
- 11) Meyers, P.A., Schwartz, C.L., Krailo, M.D. et al : Osteosarcoma; the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. *J Clin Oncol* 2008, 26 : 633-638
- 12) Kager, L., Zoubek, A., Potechger, U. et al : Primary metastatic osteosarcoma; presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003, 21 : 2011-2018
- 13) Grier, H.E., Krailo, M.D., Tarbell, N.J. et al : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003, 348 : 694-701
- 14) Miser, J.S., Krailo, M.D., Tarbell, N.J. et al : Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone. *J Clin Oncol* 2004, 22 : 2873-2876
- 15) Bielack, S.S., Schroeders, A., Fuchs, N. et al : Malignant fibrous histiocytoma of bone; a retrospective EMSOS study of 125 cases. *Acta Orthop Scand* 1999, 70 : 353-360

## 委員会報告

## 平成 20 年度日本小児血液学会疾患登録集計報告

## 日本小児血液学会疾患登録委員会

## I. はじめに

日本小児血液学会では、わが国の小児血液疾患の疫学データベースを構築して年次発生動向を把握する目的で、2007年3月から疾患登録事業「小児期に発症する血液疾患に関する疫学調査研究」を開始した。対象は日本小児血液学会会員が所属する施設における20歳未満の血液疾患の新規診断例で、2006年1月1日新規診断例から登録集計を行うこととした。登録は、1疾患につき1登録とし、同一患者が複数の疾患に罹患した場合はおのおのについて登録する。また、年1回、登録症例の生死の転帰調査を行う。診断の統一性を図るため、疾患登録の手引き（日本小児血液学会雑誌第21巻第5/6号補遺参照）を刊行し、これに準拠して登録することとした。

登録の方法は、最初に施設登録を行い、Web登録かFAX登録を選択する。Web登録の場合は、施設の登録責任者に対してIDとパスワードが与えられる。Web登録は、イトライアル（株）のE-DMS onlineを利用して行われ、FAX登録は、データセンターであるNPO法人臨床研究支援機構データ管理部に直接、登録票を送信する。登録データベースは、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の登録と連動しており、登録の一元化が図られている。1年ごとに登録症例の集計と転帰調査が行われ、毎年6月に登録データと集計結果がデータセンターから日本小児血液学会疾患登録委員会に報告される。この登録データは、日本小児血液学会の各疾患委員会の二次調査の一次資料として利用されるほか、日本血液学会疾患登録事業および日本小児がん学会全数把握登録事業に送られて集計に利用される。今回、2008年6月25日までに登録された2006年・2007年診断例の集計データ（重複例は一方を削除した）を報告する。

なお、本登録事業は、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得たのち、各施設長の承認を得て実施し

ている。

## II. 登録施設と登録数

これまでに日本小児血液学会会員がいる231施設が施設登録を済ませ（その後2施設が辞退した）、そのうち204施設（88%）から疾患登録があった（「症例なし」3施設を含む）。2006年診断例、2007年診断例の登録総数は、それぞれ2,189例、2,139例で合計4,328例であった。2006年診断例の登録総数は、2007年10月1日時点の前年度集計では1,901例であり、2年目に288例が追加登録された。腫瘍性血液疾患および非腫瘍性血液疾患別の登録数を表1に示すが、疾患別の集計解析は血管性紫斑病と播種性血管内凝固（DIC）を除いて行った。

## III. 非腫瘍性血液疾患

非腫瘍性血液疾患を、再生不良性貧血、赤芽球癆、発作性夜間ヘモグロビン尿症、溶血性貧血、その他の貧血、血小板機能異常症、血小板減少症、凝固異常症、血栓傾向、好中球減少症、白血球機能異常、免疫不全症、その他の非腫瘍性血液疾患の疾患群に大別して集計した（図1）。2年間で1,629例の非腫瘍性血液疾患症例が登録された。932例（57%）が血小板減少症で、そのうち880例が特発性血小板減少性紫斑病であった（図2）。溶血性貧血は220例（12%）とついで多く、内訳では、遺伝性球状赤血球症、新生児溶血性貧血、赤血球破砕症候群の順に多かった（図3）。そのほか2年で100例以上の登録があったのは、凝固異常症、好中球減少症、再生不良性貧血で、それぞれ137例、128例、121例であった。それらの疾患細分類では、血友病A、慢性良性好中球減少症、特発性再生不良性貧血が、それぞれ86例、110例、86例と大半を占めた（図4～6）。免疫不全症、血栓傾向は、それぞれ41例、18例が登録された（図7、8）。その他の疾患群（赤芽球癆、発作性夜間ヘモグロビン尿症、血小板機能異常症、白血球機能異常）の2年間の登録数は、それぞれ21例、1例、8例、4例であった（図1）。また、おもな非腫瘍性疾患群の年齢分布をみると、再生不良性貧血と血栓傾向を除く、溶血性貧血、血小板減少症、凝固異常症、好中球減少症、免疫不全症は、

別刷請求先：〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1  
名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

Reprint requests to Keizo Horibe, Clinical Research Center,  
Nagoya Medical Center, 4-1-1, Sannomaru, Naka-ku,  
Nagoya, 460-0001 Japan

表1 疾患登録数

診断年	腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患 (血管性紫斑病とDICを除く)
2006	936	1,253	819
2007	935	1,204	810
合計	1,871	2,457	1,629

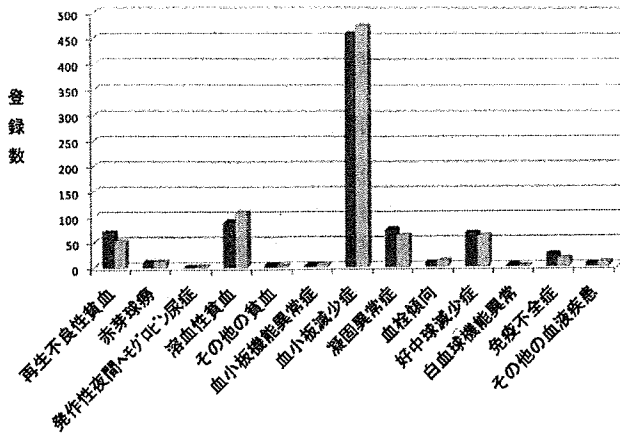


図1 非腫瘍性血液疾患 (■ 2006年, ■ 2007年)

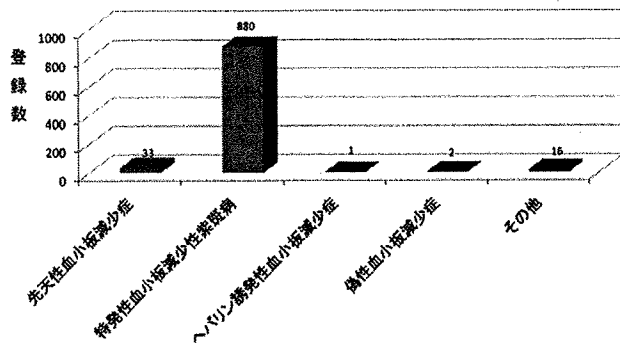


図2 血小板減少症 (n=932)

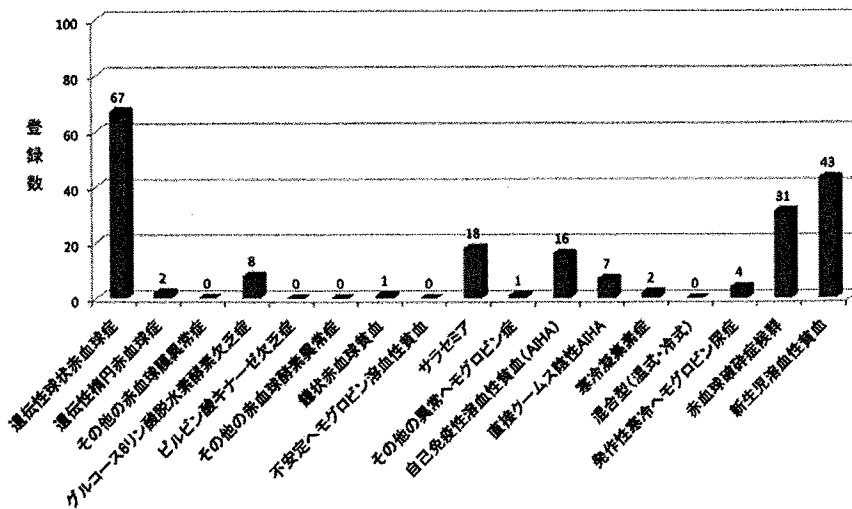


図3 溶血性貧血 (n=220)

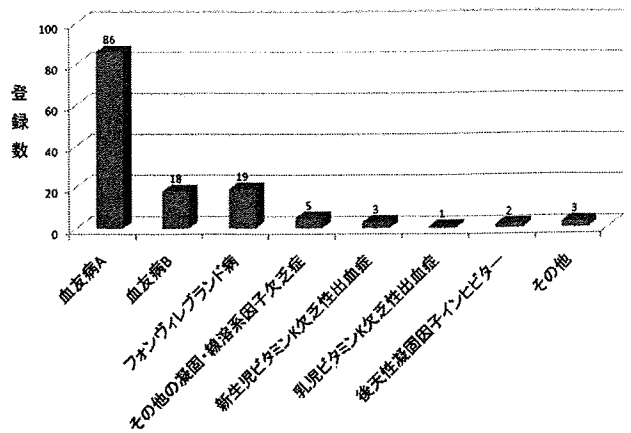


図4 凝固異常症 (n=137)

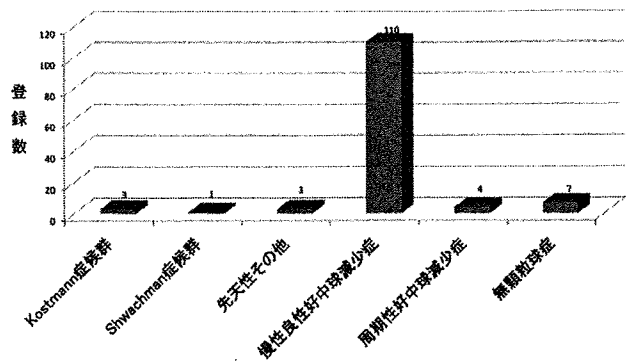


図5 好中球減少症 (n=128)

67~95%が4歳以下の乳幼児期の発症であった(図9).

#### IV. 腫瘍性血液疾患

腫瘍性血液疾患を急性リンパ性白血病(ALL), 急性骨髄性白血病(AML), まれな白血病, 慢性骨髄性白血病(CML), その他の骨髄増殖性疾患(MPD)および骨髄異形成症候群(MDS), ダウン症児の一過性骨髄異常増殖症(TAM), 非ホジキンリンパ腫(NHL), ホジキンリンパ腫(HL), その他のリンパ増殖性疾患(LPD), ランゲルハンス細胞組織球症(LCH), 血球貪食性リンパ組織球症(HLH), その他の組織球症, その他の造血器腫瘍の疾患群に大別して集計した(図10). 2年間で合計1,871例が登録された. そのうち, ALLが883例と最も多く, ついでAMLが306例, NHLが223例であった. そのほかで2年間に100例以上の登録があった疾患は, HLH(137例)とLCH(128例)であった. HLHの内訳は, 原発性19例, ウイルス関連75例, 腫瘍関連

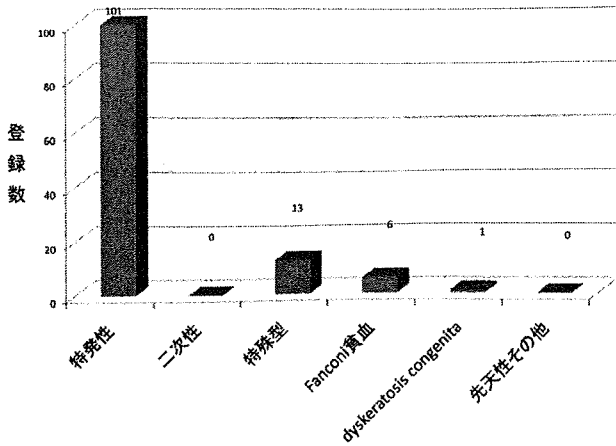


図6 再生不良性貧血 (n=121)

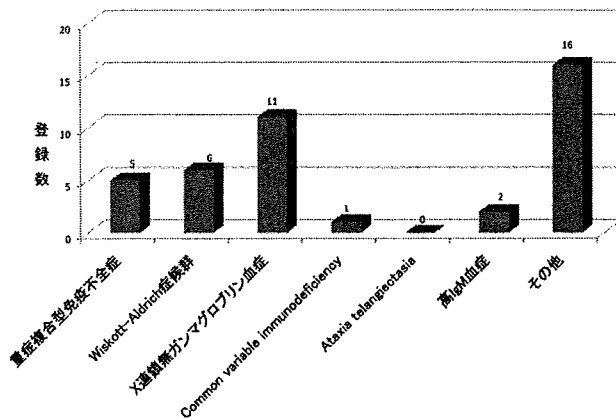


図7 免疫不全症 (n=41)

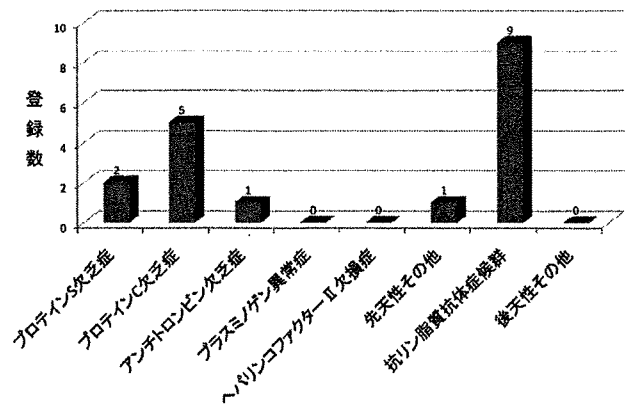


図8 血栓傾向 (n=18)

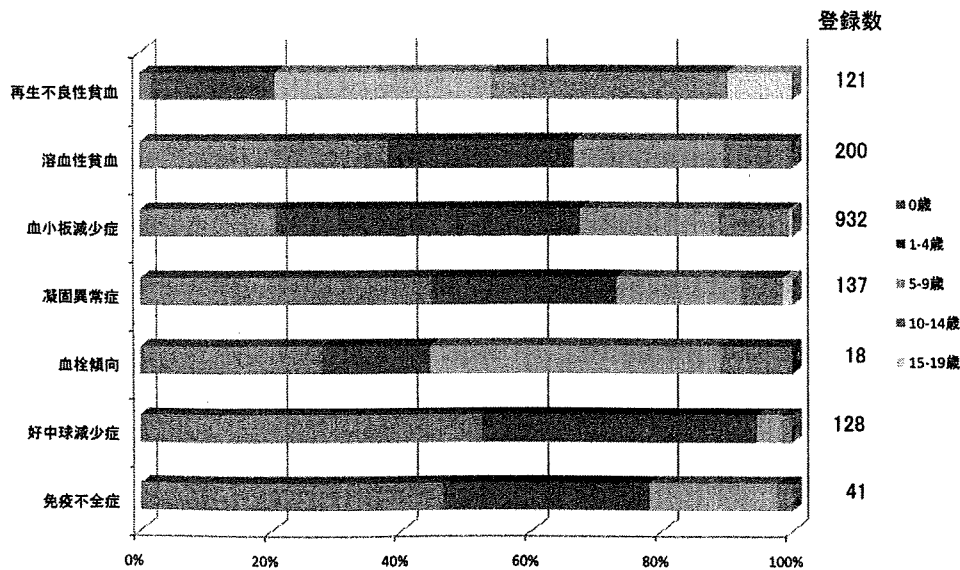


図9 非腫瘍性血液疾患の診断時年齢分布

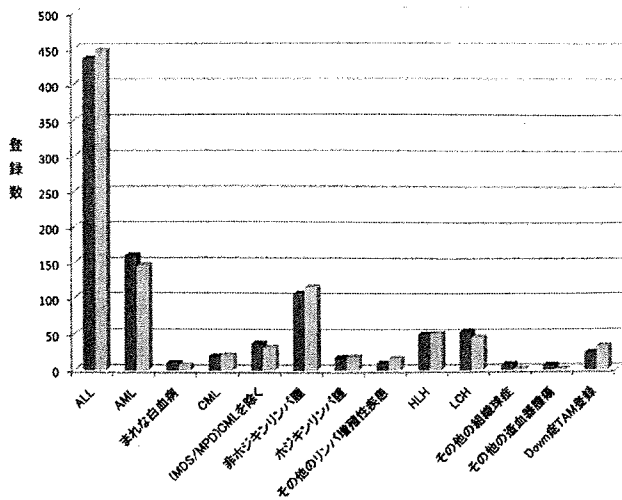


図10 腫瘍性血液疾患 (■ 2006年, □ 2007年)

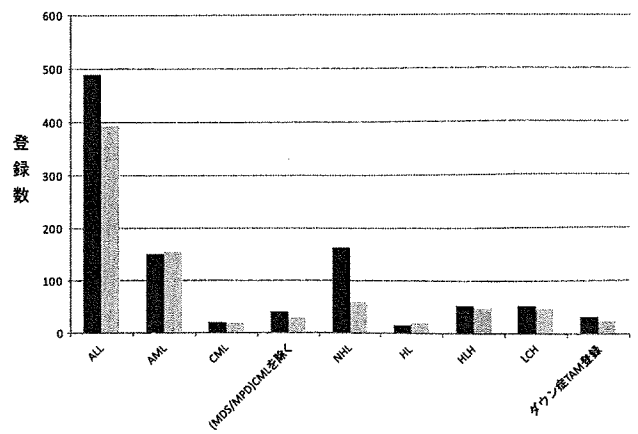


図11 性別の腫瘍性血液疾患登録数 (■ 男, □ 女)

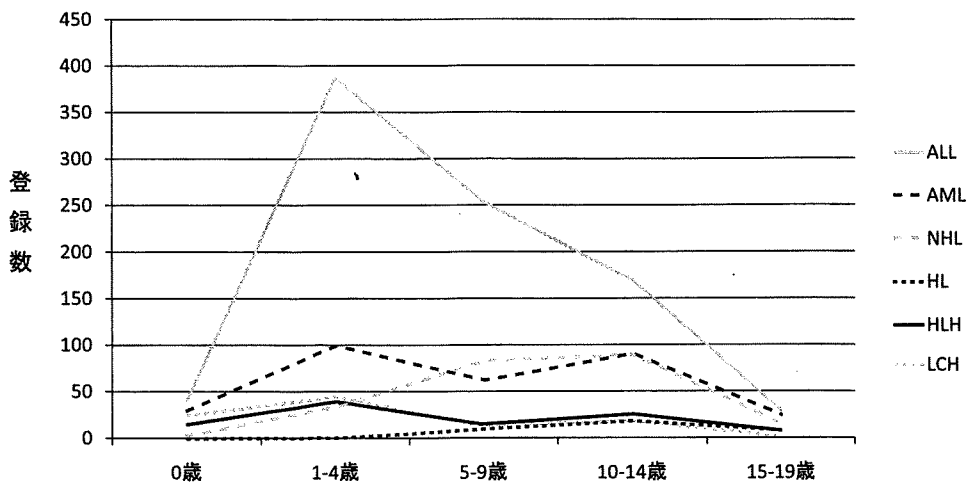


図12 おもな腫瘍性血液疾患の年齢分布

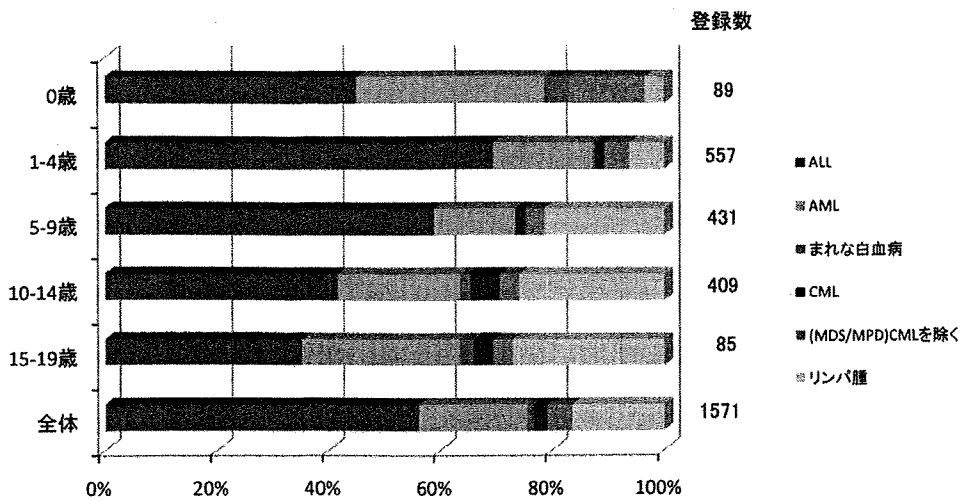


図13 年齢別のおもな腫瘍性血液疾患発症割合



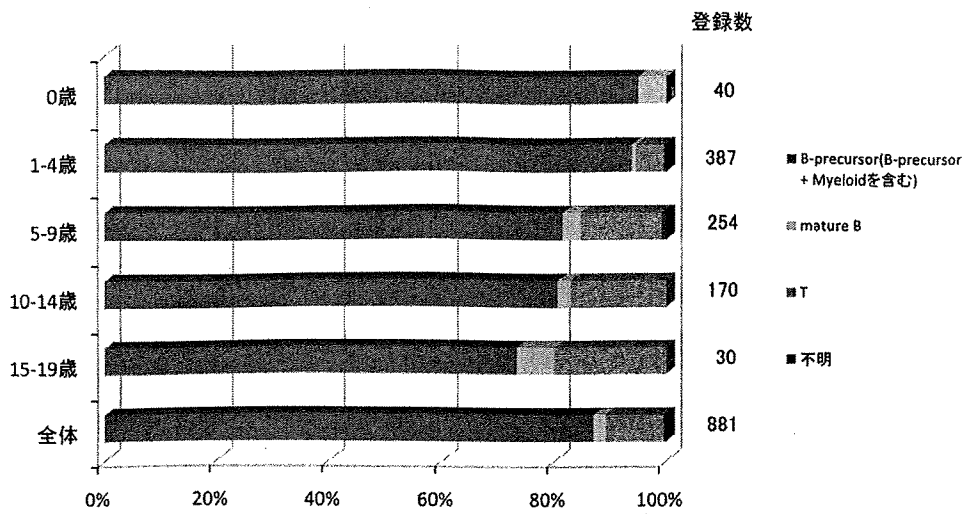


図 14 年齢別の ALL 免疫学的分類割合

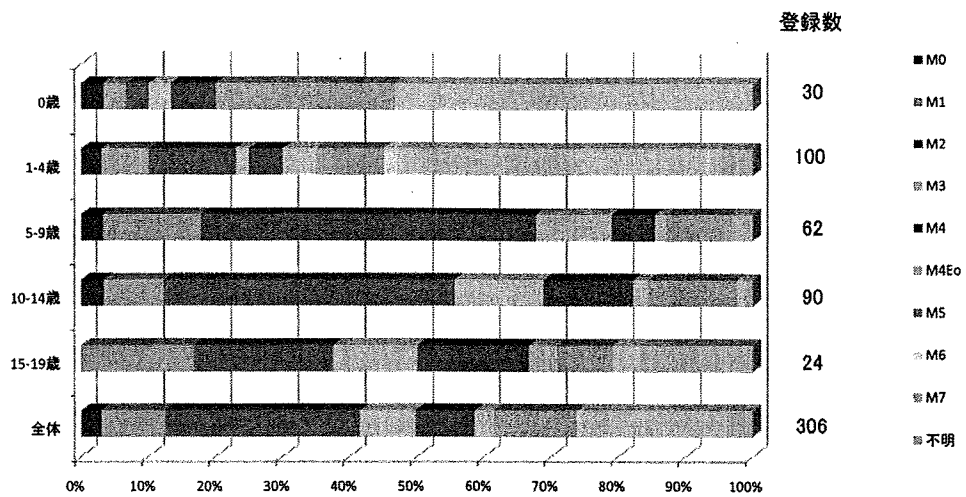


図 15 年齢別の AML FAB 分類別発症割合

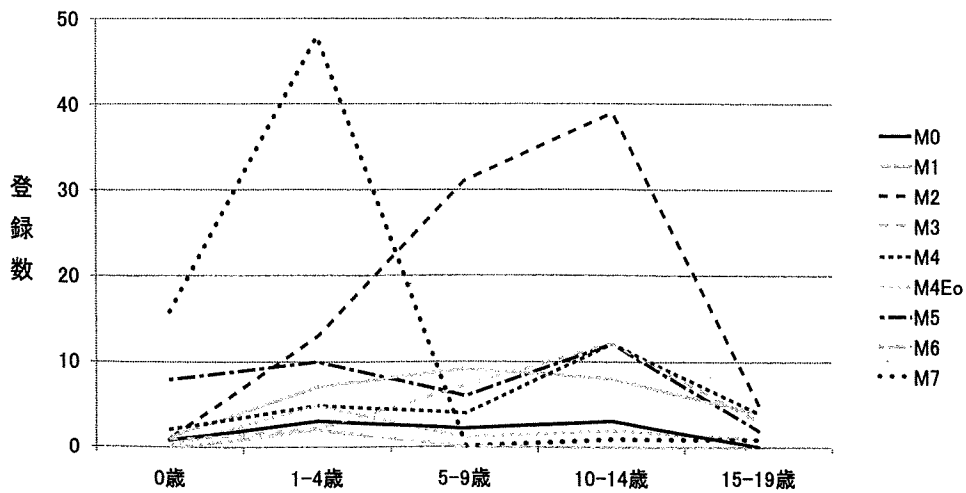


図 16 AML FAB 分類別の年齢分布

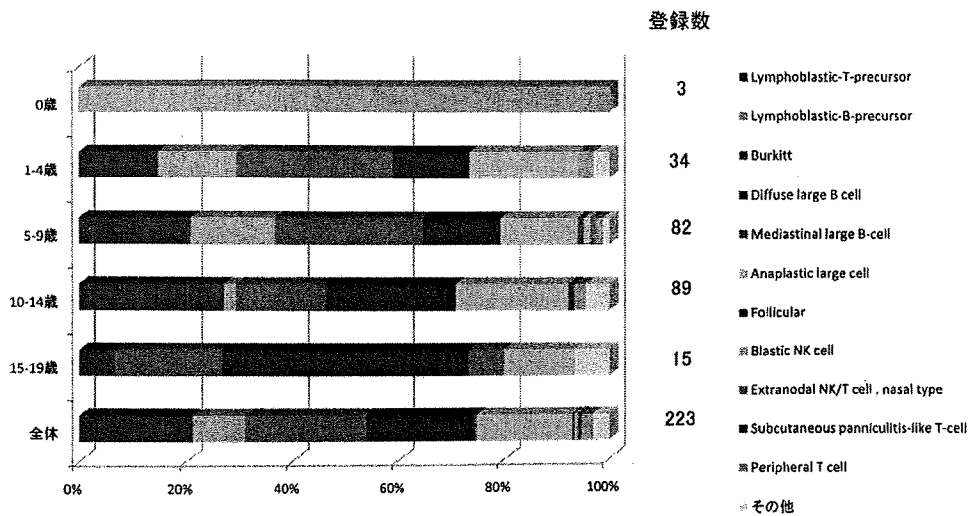


図17 年齢別の NHL 組織分類別発症割合

表2 腫瘍性血液疾患にみられる基礎疾患

	登録数	ダウン症	その他
ALL	883	17	10 (AT, CMT, 赤芽球癆, 2NF1, 自閉症, 2MR, Marfan 症候群, 筋緊張性ジストロフィー)
AML	306	35	7 (BWS, Bloom 症候群, 下垂体性小人症, 点頭てんかん, HPS, Alagille 症候群, NF1)
まれな白血病	17	0	2 (肥満細胞腫, cutaneous mastocytosis)
MDS・MPD	109	2	3 (低フォスファターゼ症, 低身長, 気管狭窄)
NHL	223	0	7 (AT, MR, NF1, CAEBV, 胆道閉鎖症, 自閉症, サルコイドーシス)
HL	35	0	0
組織球症	209	0	8 (脳性麻痺, SLE, HS, 血友病 A, Klippel-Feil 症候群, ALL, Wilms 腫瘍, てんかん)
その他の造血器腫瘍	7	1	2 (家族性若年性ネフロン癆生体腎移植後, Dyskeratosis Congenita)

表3 腫瘍性血液疾患の発病形式

	一次性	二次性 (一次疾患名)
ALL	879	4 ALL, 神経芽腫, 頭蓋咽頭腫, 卵巣腫瘍
AML	298	8 AML, NHL, HPS, 2 神経芽腫, 卵巣腫瘍, Ewing 肉腫, 網膜芽腫
MDS・MPD	104	5 AML, 2 神経芽腫, 2 再生不良性貧血
NHL	221	2 網膜芽腫, 肝移植後
組織球症	198	12 ALL, NHL, Wilms 腫瘍, 再生不良性貧血, SLE, CMV, 5EBV, ウイルス感染

1例, 膠原病関連2例であった。またLCHをタイプ別にみると, 1臓1部位(SS)41例, 1臓器多部位(SM)24例, 多臓器多部位(MM)35例であった。地域別では, 発症に地域差が示唆される疾患があるものの, 症例数が少なく有意差を認めなかった(データ掲載なし)。

性別では, NHLで圧倒的に男性が多かった(2.78倍)。また, ダウン症TAMで1.35倍, ALLで1.24倍男性が多かったが, AMLでは明らかな男女差はみられなかった(図11)。年齢分布(図12)では, ALLが1~4歳に,

HLHとLCHが4歳以下に, NHLとHLが5歳以上に, それぞれ発症のピークがみられた。一方, 年齢別の疾患割合(図13)では, 全年齢層でALLがもっとも頻度が高かった。また, ALLは1~4歳でもっとも割合が大きいが, AMLは5~9歳でもっとも割合が小さく, リンパ腫は5歳を超えて年齢とともに割合が大きくなっていった。ALLの免疫学的分類の内訳を年齢別にみると(図14), T細胞性が年齢とともに割合が大きくなり, 15歳以上では20%に達した。

小児期 AML の FAB 分類は、全体では M2 がもっとも多く、M7, M5 がこれについて多かった (図 15)。年齢別でみると、5~9 歳、10~14 歳では M2 がもっとも多かったが、0 歳および 1~4 歳では、M7 がきわめて高頻度であった (図 15)。また、FAB 分類別の年齢分布においても M2 で 10~14 歳に、M7 で 1~4 歳に、それぞれ発症のピークがみられた (図 16)。

小児期 NHL は、全体では lymphoblastic T-precursor, Burkitt, diffuse large B cell, anaplastic large cell がそれぞれ約 20% ずつを占め、10% の lymphoblastic B-precursor を合わせて 92% に達する。1~4 歳、および 5~9 歳では Burkitt の割合がもっとも大きかったが、lymphoblastic T-precursor は年齢とともに割合が大きくなり 10~14 歳では一番多かった (図 17)。

基礎疾患については、腫瘍性血液疾患の 5.0% (94 例) に認められ、そのうち AML の 11%、ALL の 2% でダウン症が合併していた。そのほかは、表 2 に示すようにさまざまな疾患がみられた。

発病形式については、二次性腫瘍が全体の 1.6% (30 例) を占めた (表 3)。その一次疾患として、神経芽腫が 5 例でもっとも多かった。

## V. おわりに

会員諸氏のご協力で 2 年間で 4,328 例の登録が得られた。地道に登録を積み上げることで日本の小児血液疾患の全貌と動態が把握でき、研究課題が明確になり、将来の疾病対策にも寄与できるものと期待される。この疾患登録事業は、毎年 1 月に前年診断例の登録および既登録例の転帰入力を依頼し、3 月末を登録締め切りとしている。そして、遅くとも 6 月までに重複チェック等のデー

タクリーニングを終えて、集計結果をデータセンターから委員会に報告してもらい、毎年本学会総会において最終集計結果を報告する。その内容は学会ホームページおよび学会誌に掲載しており、誰でも閲覧が可能である。

これまで 80% 以上の施設から登録があるものの、まだ不完全である。より精度の高い登録データベースを構築するには、会員諸氏のさらなる協力が必要である。Web 画面から自施設の登録データがダウンロードできるので、施設のデータ管理に役立てば幸いである。また、2006 年以降の診断例については遡っての登録が可能である。まだ登録していない症例がある場合は、ぜひ登録をお願いしたい。

なお、疾患登録に関する問い合わせ先は、集計結果については疾患登録委員会、登録方法等手順に関することはデータセンター (NPO 法人臨床研究支援機構データ管理部 (JPLSG データセンター)) です。引き続き、疾患登録事業へのご協力をよろしくお願い申し上げます。

最後に Web 登録システムの管理、ならびに、登録データのクリーニングおよび集計にご尽力いただいた NPO 法人臨床研究支援機構データ管理部の皆さんに深謝いたします。

附：日本小児血液学会疾患登録委員会委員

堀部敬三 (委員長)、鶴澤正仁、前田美穂、吉岡 章 (平成 18~19 年度)、嶋 緑倫 (平成 20 年度~)、石井 榮一、小原 明、菊地 陽 (平成 18~19 年度)、真部 淳 (平成 20 年度~)、白幡 聡 (平成 18~19 年度)、三間屋純一 (平成 20 年度~)、土田昌宏、加藤俊一 (平成 20 年度~)

# 小児の造血器腫瘍

Hematologic Malignancies in Childhood

堀部敬三  
Keizo Horibe

## 小児の造血器腫瘍とは

小児期の造血器腫瘍は、白血病、リンパ腫、組織球症がほとんどを占め、年間発症数はそれぞれおよそ800例、160例、60例と推定される。白血病の中では、急性リンパ性白血病(ALL)が約70%、急性骨髄性白血病(AML)が約25%と2疾患で大部分を占め、慢性骨髄性白血病等の骨髄増殖性疾患は約5%を占めるに過ぎない。

治癒率が80%を超えるまでに治療成績が向上し、難治例の治療法の開発とともに晩期合併症の回避など生活の質(QOL)を考慮した治療法の確立が求められている。2003年に日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立され、国内のグループ間共同研究が推進されて、病型ごとに全国統一の治療研究が開始、または予定されている。

## 臨床所見と診断への道

疑うことから始まる。明らかな血液異常や臓器腫大を認める場合は比較的容易だが、軽度の血液異常や異常を認めない場合に想起が難しい。1週間以上続く抗生剤不応の発熱、関節痛、骨痛、全身倦怠感が続く場合は、白血病を除外する必要がある。骨髄穿刺の適応がある。検査値としては、溶血所見のない正球性正色素性貧血、血清LDH高値が参考になる。前縦隔に巨大な腫瘤があると大血管や気管が圧迫され、咳嗽、呼吸困難、チアノーゼ、嚥下困難、顔面浮腫などをきたす(上大静脈症候群)。跛行、歩行拒否、関節痛が初発症状のこともある。

## 1. 診断のファーストステップ

骨髄検査で診断する。2系統以上の血算値異常、もしくは、他の所見で白血病・リンパ腫を疑う場合や除外が必要なときに骨髄穿刺を行う。骨髄穿刺が必要な段階で専門医に紹介すべきである。白血病が積極的に疑われる場合の骨髄検査では、通常の骨髄像だけでなく、白血病の分類や治療層別診断に必要な特殊染色、免疫学的マーカー検査、染色体検査、遺伝子検査のための検体採取を行う。白血病やリンパ腫は早期に脳脊髄浸潤が起るため、診断が確定したら脳脊髄液の検査と予防的治療が必要である。

## 2. 診断のセカンドステップ

病型や再発リスクに合わせて適切な治療法を選択するために治療層別診断が必要である。ALLでは、細胞系統、年齢、初診時白血球数、髄外病変、染色体・遺伝子型、治療反応性が考慮される。細胞系統では、リンパ腫治療が適応となる成熟B細胞性(バーキット型)の鑑別が重要である。T細胞性は、一般に高危険群として治療層別され、良好な成績が期待できる。前駆B細胞性ALLでは、1歳以上10歳未満かつ初診時白血球数5万未満を標準危険群、その他を高危険群とするリスク分類(NCI基準)が国際標準であるが、治療層別には、さらに細分化した基準が用いられる。最近では、中枢神経系浸潤以外の髄外病変は層別因子に用いず、染色体・遺伝子型と治療反応性を組み合わせて低リスク群や超高リスク群が抽出される。フィラデルフィア染色体(Ph)陽性ALLやt(4;11)ALLは、きわめて予後不良である。乳児ALL



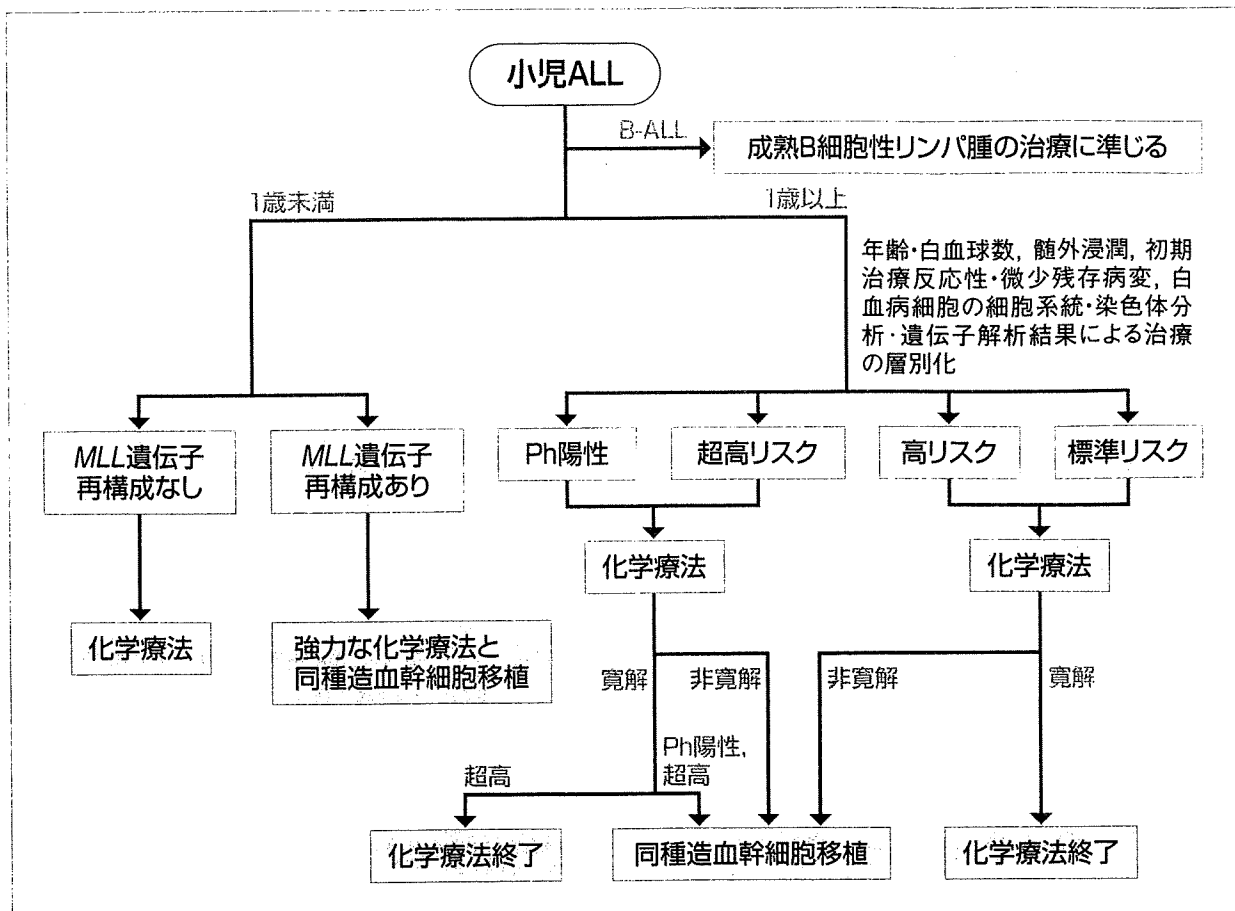


図1 小児急性リンパ性白血病の治療選択アルゴリズム

(日本小児血液学会編：小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン，2007年版，金原出版，東京，2007より一部改変)

ではt(4;11)のみならず，11q23異常(MLL遺伝子再構成陽性)症例が予後不良例である。一方，4，10，17番染色体のトリソミーやTEL-AML1融合遺伝子陽性例は予後良好である。治療反応性は，ほかのどの腫瘍因子や宿主因子よりも予後と関連する。中でも8日目末梢血芽球数，15日目骨髓血芽球割合，29日目寛解判定が重要である。また，PCR法やフローサイトメトリー法を用いて検出された寛解期の微小残存病変(MRD)は，強く予後と関連しており，最も強い独立した予後因子と考えられている。

AMLにおいても，層別治療のため種々の要因が考慮される。ダウン症候群に合併するAML(急性巨核芽球性白血病が多い)は幼児期に多く，比較的弱い化学療法で予後良好である。急性前

骨髄性白血病は，レチノイン酸による分化誘導療法を含む特異的な治療できわめて予後良好である。残りのde novo AMLも染色体・遺伝子型と治療反応性によって層別される。一般にt(8;21)，inv(16)を持つ例は予後良好であるが，-7，5q-，t(16;21)(p11;q22)，t(9;22)，t(6;9)を持つ例や寛解導入療法反応不良例は予後不良である。最近，FLT3 internal tandem duplicationやcore-binding factor(CBF)-AMLでのKIT変異等が予後不良因子として重要視されている。

## 治療

小児造血器腫瘍の治療は，患者および家族の身体的，精神的および社会的成長発達の支援，すなわち，トータルケアが可能な専門施設で行われるのが望ましい。

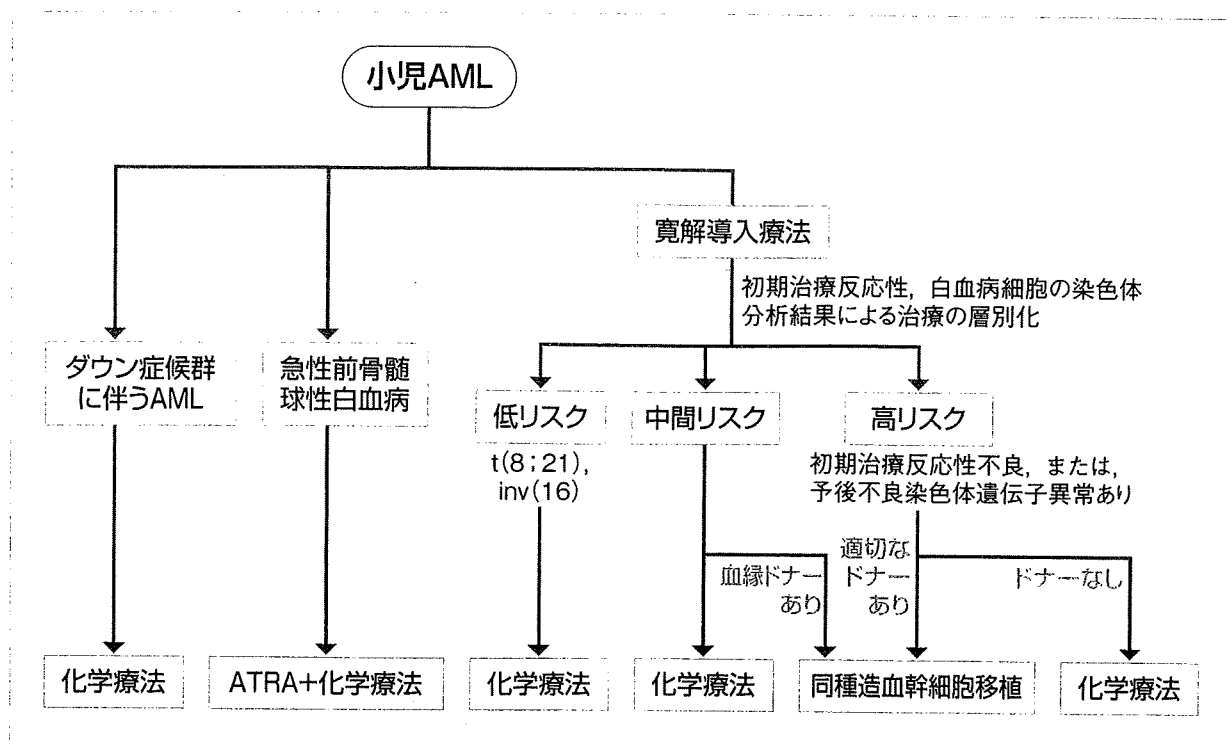


図2 小児急性骨髄性白血病の治療選択アルゴリズム

(日本小児血液学会編：小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン，2007年版，金原出版，東京，2007より一部改変)

治療は、リスク別に治療強度を変えた多剤化学療法が中心である(図1)<sup>1)</sup>。B-ALLは短期集中治療型の別の治療が行われる。ほかのすべてのALLは、特異的治療は異なるものの寛解導入療法に引き続き、地固め療法、中枢神経系白血病予防、再寛解導入療法(後期強化療法)、寛解維持療法の骨格で2～3年間治療される。AMLは独自の短期集中型化学療法が行われる(図2)<sup>1)</sup>。造血幹細胞移植は、化学療法よりも晩期合併症が高頻度に起こるため、その適応は難治例に限られる。

近年、思春期・若年成人のALLに対して小児ALLの治療がより有効であることが示されており、わが国でも25歳以下の若年成人ALLに対して小児ALLの治療を施す研究が進められている。今後、小児科と血液内科の共同研究がより一層重要である。

## フォローアップ

長期生存者が多くなるにつれ、さまざまな晩期合併症が問題となっている。治療終了時には、治療サマリーを作成して患者と家族に渡すとともに、その後は原病再発の監視のみならず治療の影響による身体的・精神的・社会的問題の有無にも注視して定期的に観察することが重要である。成人後も家庭医や成人診療医と連携した注意深いフォローが望まれる。

## 参考文献

- 1) 日本小児血液学会編：小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン 2007年版。金原出版，東京，2007。



原 著

## 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—

前田 尚子<sup>1)</sup>, 加藤 剛二<sup>2)</sup>, 小島 勢二<sup>3)</sup>, 堀部 敬三<sup>1) 4)</sup>

### 要 旨

名古屋地区3施設の小児科において1975年から2001年間に診断治療された小児がん患者のうち、5年以上生存し2年以上受診がない294名の保護者に、現在の健康状態、病名告知について2段階の郵送アンケート調査を行った。最終的に118名が返信し、26名が病名未告知、108名は健康と回答したが、32名は何らかの晩期合併症を有し、重篤な状態の者もみられた。長期フォローアップの重要性についての教育と診療体制整備が急務である。

Key Words: 小児がん経験者, 晩期合併症, 病名告知, 長期フォローアップ

### I はじめに

小児がん治療成績が向上し、患者の80%近くが治癒するようになるのに伴い、晩期合併症や、長期フォローアップシステム体制整備についての関心が高まってきている。

しかし我が国では、小児がん経験者に過去の治療歴を踏まえた長期フォローアップが行われることは少なく、受診が途絶える場合も多い。われわれは、名古屋地区の連携のある3施設の小児科で過去27年間に診断・治療を受けた小児がん患者のうち、受診が途絶えた症例の現在の健康状態、社会生活の実態を把握する目的のアンケート調査を行った。

### II 対象・方法

1975年より2001年までに名古屋大学小児科、

名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科、国立病院機構名古屋医療センター小児科の3施設において診断・治療した小児がん患者（造血幹細胞移植のみの紹介患者を除く）964名の外来診療録レビューを行い、最終受診日を調査した。診断から5年以上の生存が確認できた小児がん経験者（以下経験者）687名中、2年以内の受診歴がない396名について実態把握を計画した。このうち住所、保護者の氏名が不明な51名、何らかの形で音信のある38名、今後病院と関わりたくないと言明があるなど調査が不適当と判断した13名を除外した294名を対象として、調査の諾否を確認する目的で、経験者の保護者（以下保護者）に郵送による1次アンケート調査を行った。1次調査で同意が得られた保護者に対し、簡単な健康状態および詳細調査への協力の意思確認の目的で2次調査を行った。質問内容は表1に示すとおりで、調査にあたり倫理審査委員会の承認を得た。

調査対象者の原疾患は白血病、リンパ腫の造血器腫瘍が223名と75.9%を占め、造血幹細胞移

- 1) 国立病院機構名古屋医療センター小児科
- 2) 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科
- 3) 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
- 4) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

表1 調査内容

- 1 次調査質問内容
- 1) 今後引き続き私共よりお手紙を差し上げることについて  
 了解する ・ お断りする
  - 2) ご了解いただける方は今後の御連絡先についてお知らせ下さい。  
 御住所  
 御名前  
 患者様との続柄 ( )
- 2 次調査質問内容
- 1) ご子息(ご息女)様は現在ご健康でいらっしゃいますか。  
 はい ・ いいえ  
 よろしければ、現在の状況についてお聞かせ下さい。
  - 2) ご子息(ご息女)様が当施設で治療を受けられたことについてご説明をしておりますか。  
 はい ・ いいえ
  - 3) 私共は、ご子息(ご息女)様の現在の健康状態や生活についてのさらに詳細な調査研究を計画しておりますが、ご協力をお願いできますか。  
 はい ・ いいえ
  - 4) 「はい」の場合、ご子息(ご息女)様にも御説明の資料の送付をさせていただいてもよろしいでしょうか。  
 (資料には病気に関する記載もございますことをご承知おき下さい。)  
 はい ・ いいえ  
 「はい」の場合、ご子息(ご息女)様の送付先を教えてください。  
 保護者に同じ  
 下記の住所、名前

注) 4)は小児がん経験者の現在の年齢が16歳以上の場合のみ尋ねた。

植例は61名(20.7%)であった。調査時の年齢は8歳から42歳(中央値24歳)で、225名(76.5%)は20歳以上であった。

### III 結 果

#### A) 3施設の小児がん経験者フォローアップ状況(表2)

687名が診断から5年以上生存し、その後46名が死亡した。フォローアップ継続中の経験者は245名(38.2%)であり、396名は受診が途絶えていた。3施設のフォローアップ率は27.0%から50.8%と施設間に差がみられた。

#### B) 1次調査

294通中158通(53.7%)の返信があり、67通(22.8%)が宛先不明で返送、66通(22.4%)の返信はなかった。3名は手紙をきっかけに受診した。今後の連絡については150名が同意し、うち6名では保護者宛の手紙にもかかわらず、経験者から了解の返信があった。

診断時期を1975年から5年毎にわけて返信状

況を検討した。表3に示すとおり、宛先不明者ほどの診断時期にも存在し、返信率は40.8~66.1%で、最近の症例ほど高かった。

返信があった158名と受診した3名を併せた161名の内訳は男79名、女82名で、疾患別返信率は横紋筋肉腫症例で低かったが(表4)、経験者の年齢別では10歳未満4例中2例(50%)、10歳代65例中38例(58.5%)、20歳代152例中85例(55.9%)、30歳代73例中36例(49.3%)と目立った返信率の差はなかった。今後の調査を拒否した8名の診断時期はI期3名、II期1名、III、IV期各2名であった。

#### C) 2次調査

1次調査で同意が得られた150名中、経験者より了解の返信があった6名を除く144名の保護者を対象とした。118名(81.9%)から回答があった。

##### 1) 現在の健康状態

108名(91.5%)が健康で、日常生活に支障はないと答えた。しかし自由記載欄には、32名



表2 名古屋地区3施設の小児科において1975年から2001年までに診断・治療した小児がん患者のフォローアップ状況

	名古屋大学	名古屋第一赤十字病院	名古屋医療センター	計
総数	380	526	58	964
診断から5年以上生存した患者数	260	387	40	687
診断から5年以降の死亡数	22	21	3	46
フォロー継続中の患者数*	132	103	10	245
受診が途絶えた患者数	106	263	27	396
フォローアップ率 (%)	50.8	28.1	27	38.2

\* 2年以内に受診歴がある小児がん患者数

表3 診断時期別1次調査返信状況

診断時期	総数 (n=294)	返信あり* (n=161)	宛先不明 (n=67)	返信なし (n=66)	返信率 (%)
1975 - 1979 (I期)	14	6	4	4	42.9
1980 - 1984 (II期)	49	20	16	13	40.8
1985 - 1989 (III期)	89	46	23	20	51.7
1990 - 1994 (IV期)	86	52	16	18	60.5
1995 - 2001 (V期)	56	37	8	11	66.1

\* 返信ありには直接受診の3名を含む

表4 1次調査対象者および返信者の原疾患内訳

原疾患	調査対象数 (n=294)	返信者数* (n=161)	返信率 (%)
急性リンパ性白血病	149	74	49.7
急性骨髄性白血病	31	23	74.2
リンパ腫	43	25	58.1
神経芽腫	16	9	56.3
腎芽腫	10	8	80.0
ランゲルハンス細胞組織球症	8	4	50.0
胚細胞性腫瘍	8	6	75.0
横紋筋肉腫	6	1	16.7
肝腫瘍	5	2	40.0
その他	18	9	50.0

造血幹細胞移植者数：対象者のうち61名(20.7%) 返信者のうち45名(28.0%)

\* 返信者数には直接受診の3名を含む

表5 病名告知状況

a) 診断時期別告知状況

診断時期	1975-1979 (Ⅰ期)	1980-1984 (Ⅱ期)	1985-1989 (Ⅲ期)	1990-1994 (Ⅳ期)	1995-2001 (Ⅴ期)
総数	2	14	35	40	27
告知済み	2	13	27	31	19
告知率(%)	100	92.9	77.1	77.5	70.4

b) 診断時年齢別告知状況

診断時年齢	0-6歳	7-12歳	13-15歳
総数	67	41	10
告知済み	54	29	9
告知率(%)	80.6	70.7	90.0

c) 調査時年齢別告知状況

調査時年齢	16歳未満	16-19歳	20-24歳	25-29歳	30-39歳
総数	17	17	37	24	23
告知済み	13	12	32	17	18
告知率(%)	76.5	70.6	86.5	70.8	78.3

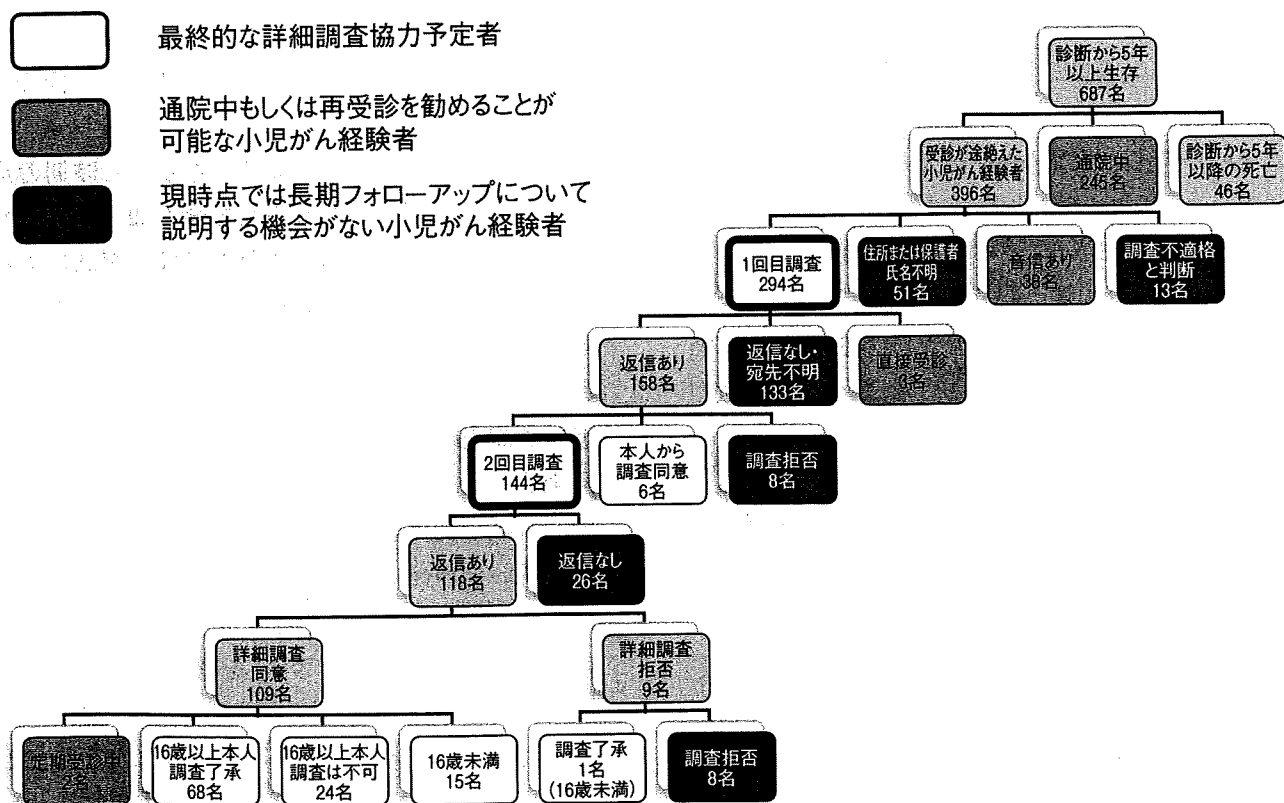


図1 調査全体の結果

(27.1%) が低身長、脱毛など何らかの晩期合併症があると記載していた。7名にC型肝炎があり、うち2名は体調不良のため就業できない、1名は経済的に困窮しており肝炎の治療が受けられないと回答していた。

## 2) 病名告知状況

118名中92名(78.0%)は病名告知済みと回答したが、26名(22.0%)は未告知であった。自分で調べて知っている(2名)、医療関係の仕事をしているので知っていると思う(1名)、今回の調査をきっかけに告知した(2名)との回答があった。

最近の症例ほど告知率は低かったが、診断時年齢、調査時年齢別の告知率に特に目立った偏りはみられなかった(表5 a, b, c)。

## 3) 今後の詳細な健康・社会生活調査への協力の意思

109名が同意したが、うち2名は定期受診中であることが判明した。定期受診中の2名を除いた107名中92名は経験者の現在の年齢が16歳以上であった。このうち68名が本人への調査に同意し、24名は本人への調査は拒否するが、保護者のみ調査協力可能と回答した。経験者への調査を拒否した主な理由として、病名未告知であること、既に配偶者がおり相手に過去の治療歴を説明していない、過去の病気を思いださせたくない、があった。

今後の調査に不同意の9名の理由は病名未告知7名、海外転居1名、経験者自身にやる気がなく協力は難しい1名で、海外転居を理由とした1名はその後母親から連絡があり、調査不同意を撤回された。

最終的に1次調査で本人から同意の返信があった6名と合わせて、114名が今後の健康状態・社会生活についての詳細調査を了承した(図1)。

## IV 考 案

小児がん治療後の晩期合併症は、二次がんのように生命を脅かす重篤なものや、不妊やメタボリック症候群といったおもに成人期において問題となるものなど多種多様であり、発症時期も治療終

了後比較的早期のものから10数年を経て顕性化するものもある<sup>1)</sup>。北米のThe Childhood Cancer Survivor Study(CCSS)によれば、小児がん診断30年後に73%の患者は慢性疾患を有し、42%は重篤な状態であると試算されており<sup>2)</sup>、治療終了時に異常がないと考えられる症例においても、治療内容に応じた長期間のフォローアップが重要である。欧米の小児がん治療研究グループの多くでは長期フォローアップガイドラインが作成され<sup>3,4,5)</sup>、系統だった経過観察が行われていると考えられる反面、CCSSからは小児がん経験者のうち過去2年間に晩期合併症を念頭においた診療や検診を受けた者は31.5%に過ぎず、全く医療機関を受診していない者も11.2%にのぼるとの報告もあり<sup>6)</sup>、北米においてさえ患者教育や医療者に対する啓蒙が未だ不十分といわざるを得ない。

名古屋地区の3施設では約60%の経験者がフォローアップされていない。受診が途絶えた理由は、主治医から受診の必要はないと言われた、自身の体調が良く受診の必要性を感じない、主治医の交代、医療費の負担、進学や就職などライフスタイルの変化などが考えられるが、フォローアップ率向上のためには受診が途絶えた理由や背景因子を分析することが重要であると考え、今回の調査を計画した。

病名告知が現在ほど一般的でなかった時期の症例では、経験者が現在も病名を全く知らない場合も想定される。こうした状況下では、電話によるアンケート調査依頼は危険であり、トラブルの発生が容易に予測できる。そこで我々は病院との連絡を望まない家族に不利益とならないよう、経験者への調査の前に保護者に対して手紙による2段階調査を行うこととした。2段階調査としたことで、手紙を受け取った家族から調査の趣旨についての問い合わせはあったが、批判、苦情はなかった。1次調査で161名から何らかの反応があり、音信があり連絡可能な38名を含めて受診が途絶えた396名のうち199名(50.3%)の生存が確認できた。しかし残る約半数の経験者には連絡がとれず、彼らに長期フォローアップの重要性について説明する機会は現在のところない。

本調査では78.0%が病名告知済みとの結果であったが、保護者に病気の説明をしたか否かを尋ねているため、経験者自身の理解度は不明である。経験者および家族に対して、晩期合併症と長期フォローアップの重要性を説明する上で、病気が小児がんであることを含めて告知をすることは必要不可欠であり、今後、告知を受けた経験者の理解度、未告知の場合はその理由や告知予定の有無についても調査する必要がある。

健康状態については、90%以上が健康で日常生活に支障はないと回答したが、32名(27.1%)は何らかの晩期合併症を有していた。記載された晩期合併症は、生命に直結する問題でないものもあったが、就業不能であるなど重篤な状態と考えられる症例も存在した。我々は以前、今回の調査対象者と同時期に診断され、現在定期受診中の220名について診療録から晩期合併症有病率について調査を行い、その結果、136名(61.8%)が何らかの晩期合併症を有していた。本調査では、保護者が問題であると考えている晩期合併症のみを回答しているため、実際の合併症有病率は27.1%よりも高い可能性がある。調査対象者の背景因子が異なるため単純な比較はできないが、定期受診例では晩期合併症を有するために医療機関を受診せざるを得ず、受診が途絶えた例では日常生活に支障がないため病院から足が遠のくといった側面もあるのかもしれない。

今後、質の高い長期フォローアップを行うためには、経験者の年齢に応じて彼らに病気と治療内容の説明をすること、経験者と保護者双方に長期フォローアップの必要性について伝えるとともに、小児がん経験者の診療にあたる医師、看護師等の

医療者の教育や長期フォローアップガイドライン作成、成人診療科と連携した診療体制を整備することが重要である。

本稿の要旨は第24回日本小児がん学会総会(平成20年11月、千葉)にて報告した。

本研究は厚生労働省がん研究助成金の補助を受けて行った。

## 文 献

- 1) 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 日本小児科学会雑誌, 110 巻 11 号: 1513-1522, 2006
- 2) Oeffinger KC, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*, 355: 1572-1582, 2006
- 3) United Kingdom Children's Cancer Study Group. Therapy based long term follow up. 2nd Edition, April 2005. Available from URL: <http://www.ukccsg.org/> Accessed November 30, 2008
- 4) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long term follow up care of survivors of childhood cancer. Guideline No. 76, January 2004. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk/> Accessed November 30, 2008
- 5) Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3.0, October 2008. Available from URL: <http://www.survivorshipguidelines.org/> Accessed November 30, 2008
- 6) Nathan PC, et al: Medical care in long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 26: 4401-4409, 2008