

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

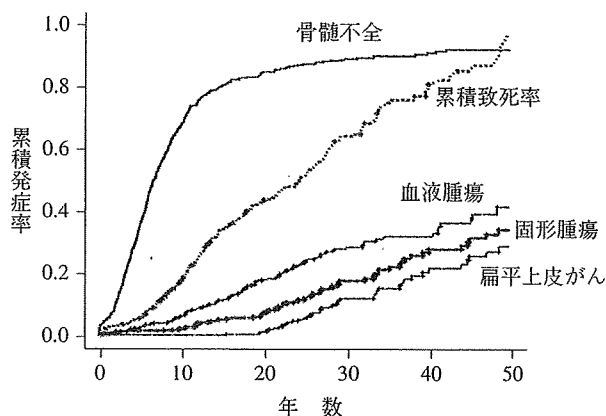


図 Fanconi貧血における後期合併症の経年的累積発症率 (文献14)より引用)

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, 血液学および産科の側面から対処可能であると報告している。その後, Fanconi 貧血症例の造血幹細胞移植後の妊娠も報告されている²⁰⁾。

2. Diamond-Blackfan 貧血²¹⁾ (表3)

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

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

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

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

総括—成人期医療への移行の問題^{12) 15) 26)}

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

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

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

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

③アップデートされた医学的なサマリーを提供し、携帯可能とする。

④14歳までにヘルスケアの移行計画を文書で渡す。1年に1回は更新する。

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

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

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

本研究は、平成20年度厚生労働省がん助成金「小児がん克服者のQOLと予後の把握及びその追跡システムの確立に関する研究」および平成20年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」の補助を受けた。

文献

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

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

著者連絡先

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

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ー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人とされている。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⁾。

思春期へのキャリー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ー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
涙流量低下
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

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名の中枢神経腫瘍の

のほかに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

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こり、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でるとの報告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は脂肪組織に入り込むため、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。

④. 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いたため、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。

⑤. 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。

⑥. 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。

⑦. 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こしやすい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。

● 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ぬことも多い。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ア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) Steinherz 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 epipodophylotoxins 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ことである。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

表2 3つのタイプの Anthracycline の心毒性 (文献2を引用)

	急性型	急性発症型慢性進行性	遅発発症型慢性進行性
発症	ATC 使用後1週間以内	ATC 治療終了後1年以内	ATC 治療終了後1年以降
危険因子への依存性	不明	あり	あり
臨床像 (成人)	一過性心収縮能低下 心筋壊死 (トロポニンT上昇) 不整脈	拡張型心筋症 不整脈	拡張型心筋症 不整脈
臨床像 (小児)	一過性心収縮能低下 心筋壊死 (トロポニンT上昇) 不整脈	拘束性心筋症 and/or 拡張型心筋症 不整脈	拘束性心筋症 and/or 拡張型心筋症 不整脈
経過	ATC 中止により可逆的	進行性	進行性

ATC : Anthracycline

かに, Daunorubicin (DNR), THP-Adriamycin ; Pirarubin (THP), Idarubicin (IDA), Mitoxantrone (MIT), Epirubicin (EPI), Aclarubicin (ACR) などが汎用されている。THP-Adriamycin は日本で開発された薬剤で, 心毒性が少ない薬剤であるといわれている。各薬剤の心毒性を比較するのは容易ではないが, 総投与量を知る上ではおおよその目安が必要である。現在われわれは, DOX を1とした場合, DNR=0.87, THP=0.6, IDA=5, MIT=4, EPI=0.67, ACR=0.27として換算している。

1. 慢性心毒性と心不全

ATC の蓄積量が増加してくると心機能は徐々に低下し, 最終的には拡張型の心筋症の状態となる。つまり心筋細胞の死滅と損傷がすすむと, 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, 体重身長増加や, 妊娠, 急性ウイルス性疾患, 手術, 運動などがきっかけで急性心不全を発症することがある。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膈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のである。成人期ではこのように, 拡張型心筋症を呈するが小児期では, 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。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, 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。しかし初期は全く自覚症状のないことが多い。また稀に急速に進行する非代償性心不全のみられることがある。

2. 心毒性の誘発因子

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。累積投与量と心毒性の関係についての研究は多い。たとえば, 心不全については, DOX を430~600mg/m²投与することによって, 心室の収縮能が60%低下するという報告⁴⁾や, ATC 系抗がん剤累積投与量300mg/m²以上では, それ以下の11倍うつ血性心不全の発症率が高い⁵⁾などの報告がある。また潜在性の心機能障害は, ATC 系抗がん剤累積投与量<400mg/m²で11%, 400~599mg/m²で23%, 600~799mg/m²で47%, >800mg/m²で100%に認めるとする報告³⁾などがある。

また、ATC の使用年齢との関係は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。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。この理由として女子の方が体内の脂肪量が多く、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いう論議や、ATC は脂肪組織に入りやすく、体内の脂肪の割合が男子より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いう論議などがある。その他、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や ATC の使用に加え、胸部放射線照射をすると心毒性の頻度が増すとの報告もある。一時、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がされたが、これに対しては近年否定的な意見もでてい

る。さらに大量シクロフォ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り、それ以前に使用していた ATC が相乗効果的に心毒性として表れることがある。

3. 心機能の評価法

心機能の評価として、最も用いられているのは心エコーであろう。心エコーも検査法により様々な心臓の機能が表出できる。ATC の心毒性の発症するメカニズムによって、どのような方法が適しているのか多くの検討がなされている。主な評価法について表3に示す。左心室収縮機能評価の指標としては、左室内径短縮率 (fractional shortening : FS) (収縮期と拡張期の左心室の径の変化率) と駆出率 (ejection fraction : EF) がよく使用されている。また拡張不全の指標としては、左室拡張早期血流波と心房収縮期波の比率 E/A がよく用いられている。しか

表3 心エコーによる心機能の評価

1. 左室前負荷	
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
2. 左室後負荷	
ESS	左室収縮末期壁応力
SVR	体血管抵抗
3. 左室収縮能	
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
mVcf	平均左室内周短縮速度
4. 左室拡張能	
Peak E wave	左室流入拡張早期血流速度
Peak A wave	左室流入心房収縮期血流速度
E/A	左室流入拡張早期血流速度 / 左室流入心房収縮期血流速度
E/E'	僧帽弁輪部拡張期速度

し FS や EF は早期の心機能の異常を発見することは困難であり、少しでも早期の異常を見つけるために、運動や薬剤による負荷をかけての検討なども行われている。

心電図でも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波の変化のほかに、近年 QTc 間隔の延長による評価の有用性の報告がある。さらに負荷をかけての検査、24時間のホルター心電図、加算平均心電図などでの評価も行われている。また放射線微量元素を使用した検査も行われることがある。血清学的方法として、脳ナトリウムペプチド (BNP) や pro BNP、心房ナトリウムペプチド (ANP)、トロポニンTなども心機能評価に有用であるとの報告がある。

4. 予防と治療

心毒性の予防も近年いくつもの検討がある。治療時には、心毒性の少ない ATC の使用や ATC の累積投与量の削減はもちろんであるが、デクスラゾキサソという心臓保護の

薬剤も開発されている。この薬剤は心筋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。

治療終了後には、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）など心毒性の予防もかかせない。

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 受容体拮抗剤 (Angiotensin II receptor blocker: ARB), ジゴキシン, β ブロッカー, 利尿剤 (スピロラクトンなど) 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危惧もある。

心毒性について, 治療終了後どのようなフォローアップが必要かに関して, 米国の COG (Children's Oncology Group) では, 治療終了後 5 年以上では胸部照射のない場合は ATC 系抗がん剤累積投与量が $300\text{mg}/\text{m}^2$ 以上では 1 年に 1 回, それ未満の投与量では 2 年に 1 回の心エコー検査を推奨している⁶⁾。

5. 放射線照射による心機能障害

放射線治療に伴う心機能障害として, 心膜炎, 心筋障害, 冠動脈疾患, 弁の機能障害, 心室内伝導異常などがあげられる。これらの障害はどれも照射量が多いと発症率が高いといわれている。心膜炎は最も一般的なもの

で, ホジキンリンパ腫で胸部照射を受けた患者の 20~40% にみられたとの報告⁷⁾ もある。弁の異常としては閉鎖不全が多い。とくに左心の弁閉鎖不全は照射を受けた患者の 16~40% にも及ぶとの報告⁸⁾ がある。

III. 肺における晩期合併症

小児がんの治療後の晩期合併症としての肺への影響について, Martens らは晩期合併症として肺線維症を呈する小児がん経験者が少なくないことを報告している⁹⁾。肺の晩期合併症の原因は主に放射線照射であるが, 抗がん剤の影響で起こることもある。肺に影響を及ぼすことがある抗がん剤には, プレオマイシン, カルムスチン (BCNU), ロムスチン (CCNU), ブスルファンなどがあるが, 白血病の治療にも使用するシクロフォスファミド, メソトレキサート, ビンクリスチンなどでも引き起こされることがある。小児がんの中でも白血病に限定すると肺に起こる合併症の頻度は造血幹細胞移植を除くと非常に少ないが, それゆえ, 見逃されることもあり, 本稿では, 少し詳細に述べてみる。

1. 白血病治療に使用する抗がん剤による肺の晩期合併症

小児白血病の治療, とくに急性リンパ性白血病の治療において使用頻度が高いシクロフォスファミドで, 呼吸機能の異常をみたとの報告がある。縦隔照射とともにシクロフォスファミドを使用すると肺線維症を呈することがあると言われているが, 照射をしない場合でも大量にシクロフォスファミドを使用し, 重篤な拘束性肺障害を伴う致死的な肺線維症を晩期発症した症例もある¹⁰⁾。一般的にシクロフォスファミドによる肺の合併症には二つのパターンがあると言われている。一つは使用後 1~6 カ月以内に起こる肺臓炎で, 通常比較的早期に咳嗽と呼吸困難で始まる。発熱や易疲労感を伴うこともある。胸部 X 線

写真は両側の間質陰影または網状陰影といった非特異的な異常陰影である。これらは早期に薬を中止するか副腎皮質ステロイドの投与で改善することが多い。もう一つは長期にわたり、シクロフォスファミドの投与を受けていた場合に起こる肺の障害で、こちらは薬を中止したあとでも起こることがある。症状は徐々に始まる非湿性の咳嗽と呼吸困難である。肺の線維化を生じるが、原因不明の肺線維症にみられるばち状爪や吸気時のベルクロラ音はない。胸部X線写真は散在性の網状または網状ないし顆粒状の陰影である。両側の胸膜の肥厚がみられることもある。こちらは進行性の呼吸不全を呈することが多い¹¹⁾。比較的低容量のシクロフォスファミドの長期投与であっても肺線維症を呈することがある。また肺の合併症の発症は、薬剤の相互作用で起きることがある。例えば、シクロフォスファミドとドキシソルビシンやビンクリスチンの併用で肺の合併症が起きたとする報告もある¹²⁾。

メソトレキサート (MTX) などの代謝拮抗剤に対する過敏反応として、剝離型間質性肺炎や好酸球性肺炎を呈することがある。MTX による肺毒性は、通常中止後10~45日程度で回復すると言われている。

サイトシンアラビノシド (Ara-C) では、非心臓性の肺水腫を呈した症例の報告がある¹³⁾。

多くの抗がん剤は肺への放射線照射が治療に併用されていると肺への毒性が強まると言われている。肺がん患者を対象としたものであるが、少量の DOX と放射線治療の併用を行った患者24名のうち13名で肺炎を発症したとする報告もある。

年齢と肺機能障害との検討では、治療時8歳以下であると肺機能の異常が出やすいとしたものがある¹⁴⁾。

2. 造血幹細胞移植と肺障害

造血幹細胞移植後の肺障害のほとんどは慢性 GVHD に関係していると考えられる。閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans : BO) による障害が数%から20%に起こるとの報告があり、最も頻度が高い。骨髄移植時の前処置としての化学療法とともに全身照射 (Total Body Irradiation : TBI) が行われた場合、治療中に放射線肺臓炎が起こることがある。

小児の ALL 経験者における肺機能の検討で、化学療法のみでは肺機能の異常はほとんど見られないが、骨髄移植を受けた症例では、肺機能の障害が認められ、とくに一酸化炭素肺拡散能は50%以上で低下がみられたとする報告もある¹⁵⁾。

肺の感染症は移植後早期には重要な問題であるが、移植後4カ月以上経過してからも免疫系は安定していないため、注意が必要である。さらに慢性 GVHD のために副腎皮質ステロイドを長期間にわたり使用していると感染を助長することにもなるのでさらなる注意が喚起される。

〰️ おわりに

小児白血病の予後は大変向上したといえ、今まで述べてきたような晩期合併症を持ち、QOL のよくない小児白血病経験者が少なくなることがわかってきた。小児白血病経験者をいつまでフォローアップしていくかということは重要な問題である。近年までわが国では、白血病を含む小児がん経験者のフォローアップシステムが、一部の施設以外ではほとんど整備されておらず、晩期合併症の症状が出現して始めて再受診をするということが、一般的でさえあった。最近になり、長期フォローアップシステムの整備が重要であるということが少しずつ医療者間で認識されはじめ、現在どのような形態でそのようなシステムを構築していったらよいか全国レベルで

検討され始めている。

文 献

- 1) 前田美穂：小児白血病治療後におけるC型肝炎ウイルス感染症。小児科 44：846～850, 2003
- 2) Lipshulz SE et al：Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Heart 94：525～533, 2007
- 3) Lipshulz SE et al：Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 324：808～815, 1991
- 4) Gottdiener JS et al：Doxorubicin cardiotoxicity：Assessment of the left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. Ann Intern Med 94：430～435, 1981
- 5) Kremer LCM et al：Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children：Long-term follow-up study. J Clin Oncol 19：191～196, 2001
- 6) Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3, 2008
- 7) Martin RG et al：Radiation related pericarditis. Am J Cardiol 35：216～220, 1975
- 8) Lund MB et al：Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease：an echocardiographic study. Heart 75：591～595, 1996
- 9) Martens AC et al：Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the childhood cancer survivor study. Cancer 95：2431～2441, 2002
- 10) Makipemaa A et al：Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy, or cyclophosphamide in childhood. Cancer 63：625～630, 1989
- 11) Malik SW et al：Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Am J Respir Crit Care Med 154：1851～1856, 1996
- 12) Lehne G, Lote K：Pulmonary toxicity of cytotoxic and immunosuppressive agents. A review. Ada Oncol 29：113～124, 1990
- 13) Anderson BS, Cogan BM, Keating MJ：Subacute pulmonary failure complicating therapy with dose ara-C in acute leukemia. Cancer 56：2181～2184, 1984
- 14) Shaw NJ, Tweeddale PM, Eden OB：Pulmonary function in childhood leukemia survivors. Med Ped Oncol 17：149～154, 1989
- 15) Fulgoni P et al：Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Chest 116：1163～1167, 1999

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

EDUCATIONAL REPORT

Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984–1999

M Tsuchida¹, A Ohara², A Manabe³, M Kumagai⁴, H Shimada⁵, A Kikuchi⁶, T Mori⁴, M Saito⁷, M Akiyama⁸, T Fukushima⁹, K Koike¹, M Shiobara¹⁰, C Ogawa³, T Kanazawa¹¹, Y Noguchi¹², S Oota¹³, Y Okimoto¹⁴, H Yabe¹⁵, M Kajiwara¹⁶, D Tomizawa¹⁶, K Ko¹⁷, K Sugita¹⁸, T Kaneko¹⁹, M Maeda²⁰, T Inukai²¹, H Goto²², H Takahashi²³, K Isoyama²⁴, Y Hayashi²⁵, R Hosoya³ and R Hanada¹⁷ on behalf of Tokyo Children's Cancer Study Group, Tokyo, Japan

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ibaraki Children's Hospital, Mito, Japan; ²Department of First Pediatrics, Toho University Medical Center, Oomori Hospital, Tokyo, Japan; ³Department of Pediatrics, St Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ⁴Department of Pediatric Hematology/Oncology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; ⁵Department of Pediatrics, Keio University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁶Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁷Department of Pediatrics, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁸Department of Pediatrics, Tokyo Jikei University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁹Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; ¹⁰Departments of Pediatrics, University of Shinshu, School of Medicine, Matsumoto, Japan; ¹¹Department of Pediatrics, Gumma University, School of Medicine, Maebashi, Japan; ¹²Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Narita Hospital, Narita, Japan; ¹³Department of Pediatrics, Chiba Medical Center, Teikyo University, Ichihara, Japan; ¹⁴Department of Hematology/Oncology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan; ¹⁵Department of Pediatrics and Blood Transfusion, Tokai University, School of Medicine, Isehara, Japan; ¹⁶Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, Tokyo, Japan; ¹⁷Department of Hematology/Oncology, Saitama Children's Medical Center, Iwatsuki, Saitama, Japan; ¹⁸Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi, Japan; ¹⁹Department of Hematology/Oncology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Tokyo, Japan; ²⁰Department of Pediatrics, Nippon Medical University, Tokyo, Japan; ²¹Department of Pediatrics, University of Yamanashi, School of Medicine, Kohu, Japan; ²²Department of Pediatrics, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan; ²³Department of Pediatrics, Yokohama Saiseikai Nanbu Hospital, Yokohama, Japan; ²⁴Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine, Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan and ²⁵Department of Hematology/Oncology, Gunma Children's Hospital, Maebashi, Japan

We report the long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group's studies L84-11, L89-12, L92-13, and L95-14 for 1846 children with acute lymphoblastic leukemia, which were conducted between 1984 and 1999. The value of event-free survival (EFS) \pm s.e. was $67.2 \pm 2.2\%$ at 10 years in L84-11, which was not improved in the following two studies, and eventually improved to $75.0 \pm 1.8\%$ at 10 years in L95-14 study. The lower EFS of the L89-12 reflected a high rate of induction failure because of infection and delayed remission in very high-risk patients. The L92-13 study was characterized by short maintenance therapy; it resulted in poor EFS, particularly in the standard-risk (SR) group and boys. Females did significantly better than males in EFS in the early three studies. The gender difference was not significant in overall survival, partly because $>60\%$ of the males survived after the testicular relapse. Randomized studies in the former three protocols revealed that intermediate- or high-dose methotrexate therapy significantly reduced the testicular relapse rate. In the L95-14 study, gender difference disappeared in EFS. Contrary to the results of larger-scale studies, the randomized control study in the L95-14 reconfirmed with updated data that dexamethasone 8 mg/m^2 had no advantage over prednisolone 60 mg/m^2 in the SR and intermediate-risk groups. Prophylactic cranial irradiation was assigned to 100, 80, 44, and 44% of the patients in the studies, respectively. Isolated central nervous system relapse rates decreased to $<2\%$ in the last two trials. Secondary brain tumors developed in 12 patients at 8–22 years after cranial irradiation. Improvement of the remission induction rates and the complete omission of irradiation are currently main objectives in our studies.

Leukemia (2010) 24, 383–396; doi:10.1038/leu.2009.260; published online 24 December 2009

Correspondence: Dr M Tsuchida, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ibaraki Children's Hospital, 3-3-1, Futabada, Mito, #311-4145, Japan.

E-mail: mtsuchida@ibarakikodomo.com

Received 19 October 2009; accepted 29 October 2009; published online 24 December 2009

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; children; long-term results; cranial irradiation; secondary malignancy

Introduction

We present here the long-term results of four studies for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) conducted between 1984 and 1999.

Treatment protocol for SR and IR of the L84-11 study^{1,2} was based on the early St Jude's total therapy.³ ALL-BFM 81⁴ protocol was modified and introduced to extremely high-risk group regimen for the first time. The protocols of the following three studies L89-12,^{1,5} L92-13,^{1,6} and L95-14,⁷ were designed on the basis of the ALL-BFM framework. All the four protocols contained trials to reduce the number of patients who received irradiation, as had been reported in other studies.^{8,9} The second point of analysis was on a gender difference^{10–12} with respect to long-term event-free survival (EFS) and overall survival (OS). Randomized studies were mostly designed to test whether or not intermediate-dose methotrexate (ID-MTX) and high-dose methotrexate (HD-MTX) could replace the cranial irradiation. It is needed to describe the further long-term outcome of the patients who were treated in L92-13 study, which was characterized by very short maintenance therapy. We published the discordant results on the randomized comparison between dexamethasone and prednisolone in 2005, which was updated in this analysis.⁷

Materials and methods

Total of 1846 newly diagnosed patients with ALL aged 1–15 years entered into the four studies—that is L84-11 ($n=484$),

Table 1 Event-free survival, overall survival, and CNS relapse of TCCSG studies L84-11, L89-12, L92-13, and L95-14

Study	Year	Number of patients	Complete remission rate (corrected) ^a	Event-free survival ± s.e. %			Overall survival ± s.e. %			Isolated and any CNS relapse rate ± s.e. % 10 year
				5 years	10 years	15 years	5 years	10 years	15 year	
L84-11	1984–1989	484	97.3 (98.6)%	71.2 ± 2.1	67.2 ± 2.2	66.3 ± 2.2	80.7 ± 1.8	74.3 ± 2.0	73.5 ± 2.1	4.1 ± 1.0 5.5 ± 1.1
L89-12	1989–1992	418	92.8 (95.7)%	67.2 ± 2.4	64.4 ± 2.4	62.3 ± 2.6	77.7 (2.1)	73.5 ± 2.2	71.9 ± 2.2	3.7 ± 1.1 5.4 ± 1.3
L92-13	1992–1995	347	96.5 (97.7)%	63.7 ± 2.7	60.1 ± 2.7	57.7 ± 2.9	80.4 (2.1)	77.9 ± 2.2	77.4 ± 2.4	1.0 ± 0.6 2.6 ± 1.0
L95-14	1995–1999	597	95.0 (97.4)%	76.8 ± 1.8	75.0 ± 1.8	—	84.9 (1.5)	82.0 ± 1.6	—	1.7 ± 0.6 2.8 ± 0.7

Abbreviations: CNS, central nervous system; s.e., standard error; TCCSG, Tokyo Children's Cancer Study Group.

^aCorrected remission (rate %): patients who achieved delayed remission were included in remission, and censored patients during the induction phase were excluded from the total.

L89-12 (*n* = 418), L92-13 (*n* = 347), and L95-14 (*N* = 597)—as shown in Table 1. Diagnoses were made based on morphology, immunophenotype, and cytogenetics in each institution; the ALL committee evaluated these results for eligibility. Patients aged 1–6 years presented with a leukocyte count < 20 × 10⁹/l and B-precursor phenotype were classified into the standard-risk (SR) group in all the studies. Definitions of the intermediate-risk (IR) and high-risk (HR) or extremely high-risk groups varied across the four studies. Nonetheless, HR patients were mostly defined as having one of the following: initial leukocyte count ≥ 100 × 10⁹/l, age of ≥ 10 years, leukocyte count ≥ 50 × 10⁹/l; Philadelphia chromosome (Ph) or BCR–ABL fusion gene product positive, 11q23 chromosome translocation or MLL gene rearrangements, and T-ALL with otherwise IR-risk factors. The remainder of the SR and HR patients was assigned to the IR group. Analysis of the outcome was based on the risk classification of the NCI/Rome criteria.¹³

Leukemic-cell karyotype was obtained from 20 to 30% of the patients in the first three studies. The DNA index was measured by flow cytometry.

Infants were excluded from these studies, and their treatment results were already published elsewhere.^{14–16}

Treatment

The precise regimens of L84-11,² L89-12,⁵ L92-13,⁶ and L95-14⁷ studies were available in earlier publications. Table 2 provides a summary of regimens in each study.

L84-11 study (1984–1989). Both the SR and HR groups were randomized at early intensification into two arms—that is S1 and S2, and H1 and H2, respectively. In the S2 and H2 arms, the patients received three courses of ID-MTX (500 mg/m²) with a single dose of leucovorin rescue (12 mg/m²) at 48 h, in conjunction with double-drug intrathecal injections (DIT) before cranial irradiation. In the S1 and H1 arms, 18 Gy of cranial irradiation with five doses of triple-drug intrathecal injections (TIT) were administered without ID-MTX.

The DIT consisted of methotrexate (MTX) 15 mg/m² ≤ 15 mg and hydrocortisone 30 mg/m² ≤ 30 mg, respectively. The TIT consisted of DIT and cytosine arabinoside (CA) 30 mg/m² ≤ 30 mg.

L89-12 study (1989–1992). The regimen was based on the BFM backbone in all three risk groups. There was a week of prophase treatment with prednisolone alone to evaluate initial steroid response, as BFM group described.¹⁷ The main objective was to determine whether cranial irradiation was essential to the

treatment of SR patients or not. To do so, the SR patients were randomly assigned to the SR0 and SR18 arms, and patients in the SR0 arm were given three courses of HD-MTX (3 g/m²) with three DIT without cranial irradiation. The doses of intrathecal injection were reduced from those of the earlier study, changing to age-adjusted calculation. The patients assigned to the SR18 arm received 18 Gy of cranial irradiation and three doses of TIT. The randomization ratio in SR arms changed from 1:1 to 2:1 in the last half period, so that there were 83 patients enrolled in SR0 arm and 64 in SR18 arm. The HR group was treated with a single arm of BFM-style therapy for 2 years, modified with an insertion of HD-MTX (3 g/m², two courses) between the induction (1a) and early intensification and cranial irradiation (1b). Four courses of multiple-drug intensifications were given during the first year followed by 1-year maintenance therapy.

L92-13 study (1992–1994). A major objective was to evaluate 1-year therapy in all risk groups. The length of the maintenance therapy was kept to a minimum of 6 months in the SR group and 3 months in each of the IR and HR groups. All three risk regimens had BFM-type structures. This protocol was characterized by the use of intermediate-dose cytosine arabinoside (ID-CA, 500 mg/m²/day for 4 days) and high-dose cytosine arabinoside (HD-CA, 1 or 2 g/m²/day for 4 days) in the early intensification and in the re-intensification phases.

The SR regimen had two courses of HD-MTX (3 g/m²) and two DITs. The early intensification phases were complete before week 28; 24 weeks were left for the continuous therapy. IR group was randomized either to IR18 arm with 18-Gy cranial irradiation, or to IR0 arm with two courses of HD-MTX (3 g/m²/day) without cranial irradiation. All patients of the HR group were given 2 weekly courses of HD-CA (2 g/m², six doses for 3 days) and mitoxantrone (2 days) after remission induction.

L95-14 study (1994–1999). SR and IR groups were randomized into prednisolone arm (PSL) and dexamethasone arm (DEX) not only in the induction, but also in re-induction phase and three courses of late intensification for SR and two courses for IR. During remission induction, prednisolone (60 mg/m²) or dexamethasone (8 mg/m²) was given for 4 weeks and tapered. In the re-induction and intensification courses, prednisolone (40 mg/m²) or dexamethasone (6 mg/m²) were given for 2 weeks in each arm. For patients presenting with leukocyte count ≥ 150 × 10⁹/l and aged 7 years or older (assigned to allo-stem-cell transplantation (SCT) group), allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched family donor, if any, and autologous blood or marrow SCT or chemotherapy could be elected. For patients presented with

Table 2 Treatment protocols of the four studies

Studies	TCCSG risk	Number	Therapy period (years)	Cranial irradiation**	Remission induction	Early intensification	CNS prophylaxis	Reinduction	Intensification	Continuation
L84-11	SR	194	3.5	100%	100%	Randomized S1-CRX18/itMHC(5) vs S2-IDMTX(3)/itMH(3)	S1:none vs S2-CRX18/itMHC(5)	Dex V2/itMH-.q16m(7) Dex V2 IDMTX/itMH.q12w(4)— 2.5–3.5 years		MTX+6mp (throughout)
	HR	244	3.5	100%	P V5 Asp Cy	Randomized H1-CRX24/itMHC(5) vs H2-IDMTX(3)/itMH(3)	H1:none vs H2-CRX24/itMHC(5)	Dex V2 D2, Dex V2 Cy, Dex B Acr, Dex V2 Asp, Dex V2 MTX(M)— first, second year Cy(4), HDCA(4), IDMTX/itMHC(4)—third year		MTX+6mp (throughout)
	HEX	48	2.5	100%	P V4 Asp D3 Cy1 itMHC(3)	Cy1 CA(4x4) 6mp	CRX24/itMHC(5)	Dex V4 Ad4 itMHC(8), PV2(4) Asp, Cy B(8) itMH(2)		MTX+6mp
L89-12	SR	142	2	80%	P V4 Asp T2 itMHC(1)	Vp CA(4x3) 6mp itMHC(3)	Randomized HDMTX/ itMH(3) vs CRX18/itMHC(3)	Dex V3 Asp T(3) Vp4 B4 6mp/itMH(2)		MTX+6mp (1.5 years)
	IR	100	2	100%	P V4 Asp T3 itMHC(1)	CRX18 itMH(3)	Cy1 CA(4x4) 6mp itMHC(3)	Dex V3 Asp T4 P Vp4 B4 Acr(2), P Vp4 Cy4 Asp(2)		MTX+6mp (1 year)
	HR	146	2	100%	P V4 Asp T3 itMHC(1-2)	HDMTX(2)/itMH(2)	CRX18 itMHC(3) Cy2 CA(4x4) 6mp	Dex V3 Asp T4 mP HDCA Asp Mit(2), P Vp4 B4 Acr(2), P Vp4 Cy4 Asp(2)		MTX+6mp (1 year)
L92-13	SR	124	1	44%	0%	Mit CA(4x4) 6mp	HDMTX/itMH(2)	P V3 Asp T2 IDCA0.5gx4/Mit(2)		MTX+6mp (6 months)
	IR	122	1	47%	P V4 Asp T3 itMH(1)	Cy1 CA(4x4) 6mp itMHC(3)	Randomized HDMTX(2)/ itMH(2) vs CRX18/itMH(3)	P V3 Asp T2 HDCA1gx4/Mit(2)		MTX+6mp (3–4 months)
	HR	101	1	100%	P V4 Asp T3 itMHC(2-3)	HDCA2gx6Mit(2) itMH(2)	CRX18/itMHC(3) Cy1 CA(4x4) 6mp	P V3 Asp T(2) itMH(2), Vp B Asp(2)		MTX(vq4W+ 6mp (3–4 months)
L95-14	SR	231	2	44%	0%	Randomized* P vs Dex and V5 Asp T2 itMH(2)	HDMTX/itMH(3)	P vs Dex* V3 Asp T3		MTX(v)+6mp, MTX+6mp (1 year+)
	IR	129	2	18%	18%	Randomized* P vs Dex and V5 Asp T2 Cy1 itMH(2)	Cy1 CA(5x3) 6mp itMHC(3)	Randomized HDMTX/itMH(3) vs CRX18/itMH(3) Asp MTX+6mp		MTX(vq2W+ 6mp, MTX+6mp (1 year+)
	HR	237	2	100%	P V5 Asp D4 Cy2/ itMH(2-3)	HDCA2gx4/Asp(2)/itMH(2)	CRX18/itMHC(3) Cy1 CA(5x3) 6mp(1)	P vs Dex* V3 Asp T3		MTX+6mp (1 year)

Abbreviations: CNS, central nervous system; HEX, extremely high risk; HR, high risk; IR, intermediate risk; TCCSG, Tokyo Children's Cancer Study Group. Acr, aclarubicin; Ad, doxorubicin; Asp, L-asparaginase; B, behenoyl cytosine arabinoside; CA, cytosine arabinoside; CRX18, cranial irradiation 18 Gy; Cy, cytoxin; D, daunorubicin; Dex, dexamethasone (8 mg/m² in induction 6 mg/m² consolidation of dex arm); HDCA, high-dose cytosine arabinoside (1–2 g/m²); HDMTX, high-dose methotrexate (3 g/m²); IDCA, intermediate-dose cytosine arabinoside (500 mg/m²); itMH, double intrathecal injection of methotrexate and hydrocortisone; itMHC, triple intrathecal injection of methotrexate, cytosine arabinoside, and hydrocortisone; IDMTX, intermediate-dose methotrexate (500 mg/m²); Mit, mitoxantrone; mP, methyl-prednisolone; MTX, oral methotrexate; MTX(v), intravenous MTX (75 mg/m²); (noCF), no leucovorin rescue; P, prednisolone (60 mg/m² in induction 40 mg/m² consolidation of P arm); T, T1P-adriamycin (pirarubicin); V, vincristine; Vp, etoposide; 6mp, oral 6 mercaptopurine. Number after drug-dose, (Nurner), repeat. Randomizations were written with bold letters. Randomized*, initially randomized for whole course. **Proportion of the patients who were initially assigned to cranial irradiation arm; actual proportion was lower than the assigned.