

Table 8 Comparison of treatment effects by preparation

Treatment drug	Ineffective group ^{a, c}	Effective group ^{b, c}	I do not know ^c	Significance
NSAIDs <i>N</i> = 91	69 (75.8 %)	17 (18.7 %)	5 (5.5 %)	<0.01
Tranquilizers <i>N</i> = 38	33	2	3	
Antidepressants <i>N</i> = 40	31	6	3	
Opioids <i>N</i> = 10	7	3	0	

^a Ineffective group (not effective or slightly effective)

^b Effective group (very effective or moderately effective)

^c Multiple choices

responders considered them to be ineffective than effective. Furthermore, the treatment with NSAIDs was significantly insufficient ($p < 0.01$).

Discussion

Postoperative chronic pain after mastectomy, PMPS, has been underestimated because physicians have considered that breast cancer surgery is superficial and minimally invasive, and therefore postoperative pain will resolve with time course. According to the present survey conducted in Japan, the incidence of chronic pain after breast cancer surgery was as high as 21–65 % (2–9 years after the surgery), and the pain remained for a long time. In spite of this, many patients are reported to have never been treated for the pain, and had given-up the idea of treating the pain, believing that their pain could not be alleviated. The report revealed that there are many patients suffering from pain who are left untreated [4, 5, 8, 17]. The current status may have been caused partly because the majority of breast cancer patients are women, because surgeons have little interest in pain, or because the treatment information is insufficient [5, 17, 21, 26]. As the WHO has proposed early stage palliative care for these patients, the status should be improved as soon as possible also in Japan because such chronic pain may have a big impact on the postoperative QOL of the patients. Furthermore, there are tendencies for both increase in incidence rate and improvement in the survival rate with regard to breast cancer in Japan.

In Japan, many of the physicians involved in breast cancer treatment belong to the Japanese Breast Cancer Society, and the society has established a system to certify specialists. Physicians who take care of postoperative breast cancer patients are among these specialists. Therefore, we made a request to the Japanese Breast Cancer

Society specialists to survey recognition of PMPS and the present status of treatments.

Survey results on the recognition of physicians regarding PMPS have not yet been reported globally. Also, probably due to the limited number of studies, there have been no Cochrane Reviews regarding PMPS.

The response rate of the questionnaire was 34.7 %. This result could not be compared with other results, because no similar survey on recognition by physicians about chronic pain after cancer surgery had been conducted. In Japan, many of the physicians engaged in breast cancer treatment are surgeons, who perform not only surgery but also postoperative chemotherapy and hormone therapy in most cases. There were strong opinions concerning prolonged pain associated with surgery, such as: “I want to do something for my patients” (41.3 %); “I want to know how pain can be treated” (50.2 %); “pain needs to be treated” (28.3 %). On the other hand, there were also many moderate opinions, such as: “Pain will resolve with time course” (48.9 %); “there is no need for treatment” (29.1 %); “nothing can be done” (14.8 %). These opinions may be among the reasons treatments for postoperative chronic pain have not been actively performed in Japan despite the fact that many physicians were aware of the existence of prolonged postoperative pain.

The disease state of PMPS was known to as many as 70.5 % of the physicians. However, considering that most patients afflicted with breast cancer undergo surgery, this number may be low for physicians attending to the treatment of breast cancer. The most frequent incidence rate of PMPS considered by the physicians was 20 %, and the second was 40 %, showing lower incidence rates in Europe and the US (30–70 %) [8–11]. Although limited, some physicians responded that the incidence rate of PMPS was either 0 % or 80–100 %, revealing that some physicians believe that chronic pain does not occur, while others believe the great majority of the patients suffer from pain after surgery.

It seems to be well known that the duration of PMPS is long. Most physicians were attending 1–5 PMPS patients, the second most attending 6–10 patients, and the third most attending 11–20 patients. Estimating that 20–40 % of the patients who had undergone surgery were attended by physicians, we have an impression that the reported numbers were relatively small. Approximately 20–30 % of the physicians responded that they did not know the incidence or duration of PMPS, nor the number of PMPS patients, suggesting that physicians have paid little attention to PMPS. Approximately half of the physicians responded that they had difficulty with treating PMPS. The most frequently taken measure was follow-up observation alone (65.3 %). Although many physicians are aware of prolongation of chronic pain after breast cancer surgery, the rate

of follow-up observation alone was high. This may reflect the fact that a high percentage of physicians consider the pain will resolve with time course or that there is no need to treat the pain. This study revealed that the rate of treatment for PMPS was low in Japan and that this was caused by low recognition of PMPS by physicians. Accordingly, the outreach to physicians who may be likely to begin therapy for such patients is very important, as this will be of benefit for the patients. According to the International Association of Study for the Pain (IASP), PMPS is a neuropathic pain caused mainly by a disorder of the intercostobrachial nerve [6, 7]. The first-line drugs recommended for treatment are tricyclic antidepressants, pregabalin, or gabapentin, followed by local anesthetics, selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, and opioids [27–30]. In Japan, it is reported that antidepressants show high efficacy in retrospective study [17] but not in randomized study. Moreover, in the “2011 Clinical Practice Guideline of Breast Cancer” of The Japanese Breast Cancer Society, the item for PMPS has been set, and it recommends careful treatment against PMPS according to the guideline for the treatment of neuropathic pain, though the number of the randomized trials of the PMPS treatment is small across the world [31]. This suggests that, although it is well known among pain specialists that NSAIDs are not effective for neuropathic pain such as PMPS, some general physicians have not recognized it. According to the survey, antidepressants and therapeutic drugs for PMPS were used by 34.5 % of the physicians who treated the patients by themselves. As a whole, however, the survey revealed the current situation that NSAIDs, the least effective type of drug for PMPS, tranquilizers, nerve blocks, and local injections were often used. Furthermore, only 1.7 % of the physicians responded that the treatment was “very effective.” Even when “moderately effective” was included, the response that the treatment was effective was only 22.9 %, revealing that the current treatment modality is not appropriate and an adequate response is not achieved. Furthermore, the result of treatment effects by drug category showed that significantly more physicians ($p < 0.01$) felt that NSAIDs are not effective or slightly effective, revealing that NSAIDs were administered to patients although the inefficacy of the treatment effect was recognized. This suggests that information on the treatment modality of PMPS is not widespread, and as pointed out in previous reports regarding other postoperative chronic pain, there are only a few reports regarding PMPS in surgery and treatment of breast cancer, and there is little information regarding the treatment in Japan, which also may cause this situation [32].

In addition, comparison of results of treatment effects by drug category showed that a high percentage of physicians also felt that the treatment effect was not sufficient even

with antidepressants and opioids, which are therapeutic drugs for PMPS. This result suggests that it is likely that appropriate treatment with optimal dosage and administration is not performed even with these PMPS drugs. The fact is pointed out that many clinicians in Japan are also not familiar with the treatment of PMPS, which is the same as in Western countries [5, 8, 22].

While this survey had an advantage in that valuable comments were received from 224 experienced specialists, it has some drawbacks. First, the responses may be biased because most of the respondents are surgeons. Second, no information on non-respondents was available, as described above, and they could not be compared with respondents. Third, the possibility cannot be ruled out that more surgeons who are interested in pain answered questions than those who are not interested in pain. This may have resulted in a higher PMPS recognition rate or the number of answers indicating proactive attitude towards pain treatment. Finally, the response rate was 34.7 %, which accounts for only one-third of all recipients of the questionnaire. Survey methods by which views can be obtained from more surgeons and physicians need to be devised, and further surveys are necessary.

The present survey results indicated that currently in Japan, many PMPS patients might exist who are not provided sufficient treatment. If the satisfaction with treatment effect by physicians is as low as the current state, it is estimated that the patients’ satisfaction would be even lower. The majority of physicians believe that information disclosure to patients is essential, which is a subject for future study. At the same time, this study revealed that physicians have received little information about the treatment of PMPS. Therefore, appropriate first steps are to provide correct information regarding appropriate diagnosis and treatment of PMPS, and to promote more studies on the treatment of PMPS in Japan. The results of this survey will be of use to improve the recognition and treatment of PMPS [18].

Conclusions

With the cooperation of the Japanese Breast Cancer Society, a survey on the current status of recognition and treatment of PMPS was conducted among the specialists of the society. According to the survey results, many physicians engaged in breast cancer practice recognized the incidence and duration of PMPS. However, sufficient treatment has not been provided to the patients, and currently treatment is performed using mainly NSAIDs, and the treatment effects are insufficient. It was revealed that currently appropriate treatment modalities have not been widely used. What is currently needed is to provide

appropriate information regarding PMPS to physicians, and then to provide the information to the patients and perform further studies on the treatments.

Acknowledgments This survey was conducted with the cooperation of the Japanese Breast Cancer Society as a part of research for “Standardization of Treatment of Chronic Pain after Breast Cancer Surgery” as a part of a 2007 Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare “Research on Technical Improvement of Supportive Treatment and Palliative Treatment for Cancer Patients.” All authors declared no conflicts of interest. We would like to express our appreciation to the many specialists of the Japanese Breast Cancer Society for their cooperation.

References

- Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg.* 1993;36(4):315–20.
- Kwekkeboom K. Postmastectomy pain syndromes. *Cancer Nurs.* 1996;19(1):37–43.
- Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain.* 1996;66(2–3):195–205.
- Smith WC, Bourne D, Squair J, Phillips DO, Chambers WA. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain.* 1999;83(1):91–5.
- Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women’s experiences. *Pain.* 1995;61(1):61–8.
- Harold Merskey NB. Classification of chronic pain. In: Harold Merskey NB, editor. *Postmastectomy pain syndrome*. 2 ed. Seattle: IASP Press; 1994. p. 142.
- Vecht CJ, Van de Brand HJ, Wajer OJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain.* 1989;38(2):171–6.
- Carpenter JS, Andrykowski MA, Sloan P, Cunningham L, Cordova MJ, Studts JL, et al. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1285–92.
- Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:32.
- Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain.* 2006;7(9):626–34.
- Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Groenvold M, Christiansen P, Moller S, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain.* 2009;13(5):478–85.
- McMahon SB, Koltzenburg M. The assessment of cancer pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Textbook of pain*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2006. p. p1118.
- Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer.* 2005;92(2):225–30.
- Saxena AK, Kumar S. Management strategies for pain in breast carcinoma patients: current opinions and future perspectives. *Pain Pract.* 2007;7(2):163–77.
- Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA.* 2009;302(18):1985–92.
- Polinsky ML. Functional status of long-term breast cancer survivors: demonstrating chronicity. *Health Soc Work.* 1994;19(3):165–73.
- Kojima KY. Postmastectomy pain syndrome. *Nihon Rinsho.* 2007;65(Suppl 6):582–6.
- Carpenter JS, Sloan P, Andrykowski MA, McGrath P, Sloan D, Rexford T, et al. Risk factors for pain after mastectomy/lumpectomy. *Cancer Pract.* 1999;7(2):66–70.
- The Japanese Breast Cancer Society. *Investigative Report on Registration of Breast Cancer Patients in Japan*. Tokyo: The Japanese Breast Cancer Society, 2002. p. 11.
- Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain.* 2011;12(7):725–46.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367(9522):1618–25.
- Reuben SS. Chronic pain after surgery: what can we do to prevent it. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11(1):5–13.
- Ravenscroft AJ. Chronic pain after spinal cord injury: a survey of practice in spinal injury units in the USA. *Spinal Cord.* 2000;38(11):658–60.
- van Gijn J, Bierman WF, Zuketto C, Rooijmans HG. Chronic, unexplained pain: from complaint to action. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144(14):641–4.
- Green CR, Wheeler JR, Marchant B, LaPorte F, Guerrero E. Analysis of the physician variable in pain management. *Pain Med.* 2001;2(4):317–27.
- Ure BM, Troidl H, Neugebauer E, Edelmann M. Acute pain in surgery: the significance of a neglected problem. *Langenbecks Arch Chir.* 1992;377(6):352–9.
- Dworkin RH, O’Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237–51.
- Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S15–25.
- Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain.* 1996;64(2):293–302.
- Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain.* 2002;6(1):17–24.
- The Japanese Breast Cancer Society. CQ34: Is medication against Postmastectomy pain syndrome (PMPS) effective? In: The Japanese Breast Cancer Society, editor. *Clinical Practice Guideline of Breast Cancer, treatment*. Tokyo: The Japanese Breast Cancer Society; 2011. p. 254–55.
- Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001;87(1):88–98.

小児がん経験者の晩期合併症の予測は可能か

—聖路加国際病院小児科の経験—

石田也寸志*, 渡辺 静, 小澤 美和, 米川 聡子, 小川千登世, 長谷川大輔, 細谷 要介, 吉原 宏樹, 真部 淳, 森本 克, 西村 昴三, 細谷 亮太

聖路加国際病院小児科

Can we predict the late effects of childhood cancer survivors?—St. Luke's experience

Yasushi Ishida, Shizuka Watanabe, Miwa Ozawa, Satoko Yonekawa, Chitose Ogawa, Daisuke Hasegawa, Yosuke Hosoya, Hiroki Yoshihara, Atsushi Manabe, Tsuyoshi Morimoto, Kozo Nishimura, Ryota Hosoya

St. Luke's International Hospital, Department of Pediatrics

Abstract

We evaluated whether the five-level follow-up (FU) classification proposed by the Japanese Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group (JPLSG) long-term FU committee can predict the incidence of late effects in the childhood cancer survivors. <Methods> Using a retrospective cohort design, all childhood cancer survivors in the pediatric department of St. Luke's International Hospital between 1972 and 2011 were retrospectively assigned an FU level intensity at the end of treatment. We evaluated the odds ratios (ORs) for late effects at the last observation using uni-variate and logistic regression analyses. <Results> We analyzed 300 cases from 388 survival cases up until March 31, 2011, excluding 88 cases because an FU level judgment was impossible. As for hematological cancers: level 3=41%, 4=37%, brain tumors: level 4=100%, solid tumors: level 2=25%, level 3=44%, LCH: level 1=62%, bone and soft tissue tumors were level 3=36%, 4=25%, 5=40%. The cumulated incidence of late effects: level 1 survivors were 0%, level 2 was 15%, level 3 was 37%, level 4 was 72%, level 5 was 100%, respectively. The logistic regression analysis showed that a brain tumor (OR: 65.4), a solid tumor (OR: 3.45), a bone or soft tissue tumor (OR: 10.4), age 26 years or older at the last observation (OR: 6.75), CPM>5 g/m² (OR: 5.64), and an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (OR: 10.9) were independent risk factors for late effects. <Conclusion> The JPLSG 5-FU level classification at the end of treatment are useful in the prediction for late effects, and FU plan can be made on a risk by utilizing this classification.

Key words: ???

要 旨

JPLSG長期フォローアップ (FU) 委員会の5段階のFUレベルが、晩期合併症発症の予測に役立つかどうか検証した。【対象と方法】研究デザインはレトロスペクティブコホート研究で、対象は1972年から2011年に当院小児科で診療した小児がん症例で治療を終了しているものである。治療終了時FUレベルと最終観察日の晩期合併症について単変量とロジスティック解析を行いオッズ比 (OR) を求めた。【結果】2011年3月31日の時生存388例で、FUレベル判定不能88例を除き、残り300例を解析した。血液がんではレベル3=41%、4=37%、脳腫瘍はレベル4=100%、固形腫瘍はレベル2=25%、レベル3=44%、LCHはレベル1=62%、骨軟部腫瘍はレベル3=36%、4=25%、5=40%であった。晩期合併症は、レベル1:0%、レベル2:15%、レベル3:37%、レベル4:72%、レベル5:100%で、ロジスティック解析では、脳腫瘍 (OR: 65.4)、固形腫瘍 (OR: 3.45)、骨軟部腫瘍 (OR: 10.4)、最終観察年齢26歳以上 (OR: 6.75)、CPM>5 g/m² (OR: 5.64)、同種造血細胞移植 (OR: 10.9) が晩期合併症の独立したリスク因子であった。【結語】治療終了時の5段階のFUレベル評価は晩期合併症の予測に有用であり、この分類を活用することによりリスクに基づいたFU計画が可能である。

キーワード: 小児がん経験者, 晩期合併症, 予測, フォローアップレベル, リスク

I はじめに

小児がんの治療成績の進歩は顕著であり、現在では小児がん患児の70%以上が治癒するようになったが、成人がんとは違い身体的・精神的に成長途上に発病するため、疾患のみの影響だけではなく治療の影響を強く受けると考えら

2011年7月15日受付, 2011年9月1日受理

* 別刷請求先: 〒104-8560 東京都中央区明石町9-1

聖路加国際病院小児科 石田也寸志

E-mail: yaishida@luke.or.jp

表1 JPLSG 提案のフォローアップレベル

レベル	分類	対象者	ケアプロバイダー	コンタクト頻度
1	一般的健康管理群	外科手術のみ (頭頸部, 胸腹部, 四肢)	健康診断医	1/年*
2	経過観察群	低リスクの化学療法を受けた患者 DOX 250 mg/m ² 未満, かつ CPM 5 g/m ² 未満, かつ CDDP 300 mg/m ² 未満, かつ IFO 45 g/m ² 未満, かつ DEX 使用歴なし	家庭医, または長期 フォローアップ外来	1/年*
3	標準的FU群	高リスクの化学療法を受けた患者 250 mg/m ² 以上, あるいは CPM 5 g/m ² 以上, あるいは CDDP 300 mg/m ² 以上, あるいは IFO 45 g/m ² 以上, あるいは DEX 使用歴ありを受けた患者 20 Gy 未満頭蓋照射患者 自家移植併用大量化学療法 (放射線放射線含まない) 頭蓋以外の放射線照射患者	長期フォローアップ 外来	1/年*
4	強化FU群	20 Gy 以上頭蓋放射線照射患者 同種造血細胞移植を受けた患者 再発治療を受けた患者 遺伝性腫瘍症候群のある患者 脳腫瘍患者 自家血液細胞移植併用大量化学療法 (放射線照射を含む) を受けた患者	長期フォローアップ 外来	1/年*
5A	要介入群 (重篤な病態・ 全身的問題)	臓器機能障害による社会参加不能患者 臓器機能低下に伴う要生活制限患者 晩期合併症の症状のある患者 晩期合併症に対して治療が必要な患者	長期フォローアップ 外来	1/3-6ヶ月
5B	要介入群 (疾患特異的な 問題)	臓器特異的な外科的治療後のフォローが必要な患者 (例; 骨肉腫後の人工関節, 網膜芽細胞腫後の義眼)	専門診療科外来	必要時

DOX: Doxorubicin, CPM: Cyclophosphamide, CDDP: Cisplatin, IFO: Ifosfamidem, DEX: Dexamethasone

* ; 年1回の受診では, 受診日を誕生日にするなどの工夫が望まれる。

** ; 乳児期に anthracycline の投与を受けた経験者については, 強い心機能低下を合併することが知られており, 特に注意を要する。

れている¹⁾。北米 CCSS (Childhood Cancer Survivor Study) 研究では, 経時的な身体的な晩期合併症の累積割合が分析された²⁾。それによると身体的な晩期合併症のうち, 少なくとも1つの軽度以上の障害は62.3%, 医療行為を必要とする重症な障害は27.5%の小児がん経験者でみられ, 2つ以上複数の晩期合併症は37.6%でみられた。身体的晩期合併症の30年の累積発症率は軽度以上の障害で73.4%, 重症な障害では42.4%にも達し観察期間でプラトーになることはなかった。このことから治療終了後5年経過した時点で晩期合併症がない場合であっても長期フォローアップ (FU) は必須であることが裏付けられた²⁾。

著者らは, これまでに青年期から成人期を迎えた本邦の小児がん経験者の晩期合併症と QOL の実態を調査した^{3,4)}。診断時年齢は経験者では約8歳で, 調査時年齢は約23歳であった。原疾患では, 造血器腫瘍が129例を占め, 固形腫瘍では, 神経芽腫11例, 脳腫瘍と骨腫瘍が10例ずつであった。治療としては, 化学療法98%, 放射線60%, 手術38%, 造血幹細胞移植25%であった³⁾。医師記載情報による何らかの晩期合併症は女性50%, 男性64%で認められ, 内分泌障害, 低身長, 骨筋肉系, 肝機能障害, 皮膚・脱毛などが多く認められた⁴⁾。

以上のように, 本邦でも欧米の報告^{2,5)}同様に晩期合併症はまれではないことが知られるようになってきた⁶⁾が, 晩

期合併症は小児がん経験者すべてに均一なリスクがあるわけではない⁷⁾。リスクに応じてFUの強度を工夫することが, 小児がん経験者や家族の心身の負担を減らし, 医療経済的にも重要と考えられる。JPLSG長期フォローアップ委員会では, 晩期合併症発症のリスクを評価するために表1のような5段階のフォローアップレベルを提案している⁸⁾。

本研究では, この提案されたFUレベルが, 過去のコホート症例において晩期合併症をアウトカムとして評価したリスク予想に妥当性を持つかどうか検証するために, FUレベルとアウトカム頻度の相関, 個人特性 (診断時年齢や性別) とアウトカムとの関連, アウトカムに影響が強い治療因子を検討した。

II 対象と方法

研究デザインは, 1病院のレトロスペクティブコホート研究である。

1. 研究対象

発症時年齢が20歳未満で, 1972年から2011年に当院小児科に診療録のある小児がん患者のうち, 以下の基準を満たすものとした。

1) 当院で診断・治療を行ったものまたは長期フォロー

アップ目的で当科に紹介されたもの, 2) 2011年3月31日までに治療を終了しているもの, 除外基準としては, 1) セカンドオピニオンのみで受診した症例,

2) 2011年3月31日までに死亡が確認されたもの, 3) 日常生活・合併症に影響する原病と関係のない基礎疾患を有するもの, とした。

2. 検討した項目

1) 個人特性: 診断時年齢, 性別, 基礎疾患, 2) 診断名, 病期, 再発(有無), 3) 治療: プロトコル名, 手術(有無), 放射線(頭蓋照射, それ以外, 線量), 化学療法(Doxorubicine: DOX, Cyclophosphamide: CPM, Cis-platin: CDDP, Ifosfamide: IFO, Dexamethasone: DEX—3分割カテゴリカルデータ), 造血細胞移植(有無, 種類), 4) 転帰(無病生存, 有病生存, 死亡), 5) カルテで確認された最終観察日。

各項目について, 表1に示したJPLSG長期FU委員会提案のFUレベル分類に従い, 治療終了時のFUレベルを判定した。

3. アウトカム

FUレベルを調査した担当者とは別に外来担当主治医がアウトカムを判断し分類した。治療終了の時点でのアウトカムとしては, 1) 晩期合併症は, ①特になし, ②何らかの症状あり(軽度の臨床症状があるか臨床検査所見の異常のみで治療を要さないもの), ③治療の必要あり(何らかの治療・薬物補充を必要とするもの), ④不明の4分類で, 前記②と③を晩期合併症ありと判定した。2) 日常生活については, ①特に問題なし, ②社会参加困難(日常生活に支障はないが社会生活上何らかの問題を有するもの), ③要生活制限(身の回りの日常生活に支障があるもの), ④不明の4分類である。また晩期合併症があったものについては, その種類を調査した。

4. 統計学的方法

性別, 現在の年齢, 初発時年齢, 原疾患(診断病名), 化学療法の内容・放射線療法の種類と線量・造血細胞移植の種類(自家・同種)・再発について, 晩期合併症をアウトカムとしてオッズ比を算出した。それらのうち, $p < 0.2$ のものを説明変数としたロジスティック回帰分析を行い, ステップワイズ変数減少法を用いて独立したリスク因子を解析した。すべての統計解析は, SPSS Statistics Ver. 19 日本語版(日本IBM社, 東京)を用いた。

III 結果

図1に対象症例から解析症例を選択した過程を示した。

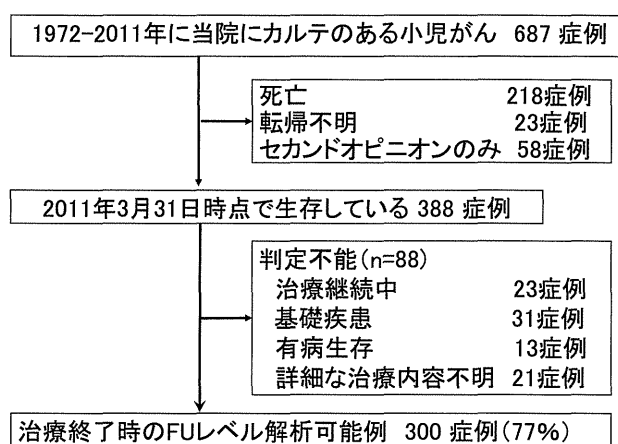


図1 解析症例の選択プロセス

1972-2011年に当院にカルテのある小児がんは687症例であり, 死亡例・転帰不明例, セカンドオピニオンのみで受診した症例を除き, 2011年3月31日の時点で生存が確認された症例は388例であった。FUレベルが判定不能とした症例は88例であった。その中で判定不能とした基礎疾患としてはダウン症候群12症例, 診断時から内分泌障害が存在した3症例, 診断時に認められた広汎性発達障害11症例, 診断時に認められた内部障害4症例(内訳は心室中隔欠損, QT延長, てんかん, WAGR症候群), その他低出生体重児のため発達遅延を認めた1症例であった。最終的に今回は, 300症例(生存例の77%)を対象として以下の解析を行った。

表2に男女別に解析対象疾患の背景を示した。診断時平均年齢は, 男女とも約6歳で, 解析時の平均年齢は約18歳であった。原疾患の診断名は, 急性リンパ芽球性白血病(ALL)が153例で約半数を占め, 血液がんが合計で215例(72%)を占めた。脳腫瘍は15例(5%), 固形腫瘍は合計48例(16%), ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)が13例(4%), 骨軟部組織肉腫が20例(7%)であった。病期はIII期あるいは高危険群が約40%を占め, 31例(10%)に再発を認めた。治療としては, 94例(32%)で手術が行われ, 頭蓋照射は59例(23%), 頭蓋以外への照射は39例(15%)で施行されていた。化学療法としては, DOXは184/252(73%), CPMは173/248(70%), CDDPは32/253(13%), IFOは23/255(9%), DEXは71/230(31%)で使用されていた。造血細胞移植としては, 自家移植が14例(5%), 同種移植が34例(11%)施行されていた。疾患や治療の背景に大きな性差はなかった。

表3に原疾患別の治療終了時のFUレベル分類を示した。血液がんでは, レベル3=41%, 4=37%, 脳腫瘍はレベル4=100%, 固形腫瘍はレベル2=25%, レベル3=44%, LCHはレベル1=62%, 骨軟部腫瘍はレベル3=36%, 4=25%, 5=40%であった。図2に治療終了時のFUレベル別に晩期

表2 解析対象症例の背景

	男性 (n=164)	女性 (n=137)	合計 (n=300)
診断時の年齢 (平均±標準偏差 (中央値))	5.9±4.8 (5.0)	6.2±5.1 (4.5)	6.0±5.0 (5.0)
解析時の年齢 [#] (平均±標準偏差 (中央値))	17.5±8.7 (17.0)	18.2±9.3 (18.0)	17.8±9.0 (18.0)
診断名			
急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	87	66	153
急性骨髄性白血病 (AML)	14	10	24
骨髄異形成症候群 (MDS)	3	2	5
慢性骨髄性白血病 (CML)	2	2	5
非ホジキンリンパ腫 (NHL)	10	8	18
脳腫瘍	10	5	15
神経芽腫	10	12	22
網膜芽細胞腫	1	1	2
肝芽腫	0	2	2
Wilms 腫瘍	4	6	10
胚細胞腫瘍	4	2	6
その他固形腫瘍	0	6	6
ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)	5	8	13
骨肉腫	7	1	8
Ewing 肉腫	3	3	5
横紋筋肉腫	4	3	7
病期			
I 期あるいは標準危険群	42	40	82
II 期あるいは中間危険群	15	23	38
III 期あるいは高危険群	67	50	117
IV 期あるいは超危険群 (HEX)	40	23	63
再発あり*	39	2	31
手術あり*	49/160	45/134	94/294
頭蓋照射なし*	106/140	96/122	202/262
照射線量 < 20 Gy	16	17	33
照射線量 ≥ 20 Gy	18	9	27
頭蓋以外への照射なし*	118/140	108/125	226/265
照射あり	22	17	39
化学療法*			
Doxorubicin < 250 mg/m ²	74/129	64/123	138/252
≥ 250 mg/m ²	24/129	22/123	46/252
Cyclophosphamide < 5 g/m ²	57/125	53/123	110/248
≥ 5 g/m ²	37/125	26/123	63/248
Cisplatin < 300 mg/m ²	3/131	5/122	8/253
≥ 300 mg/m ²	15/131	9/122	24/253
Ifosfamide < 45 g/m ²	0/12/131	6/255	18/255
≥ 45 g/m ²	5/131	0/124	5/255
Dexamethasone 使用あり	36/121	35/109	71/230
造血細胞移植なし*			
自家移植	10	4	14
同種移植	23	11	34

[#] 2011年3月31日現在 * に関しては全例調査ができていない項目である (分母に調査症例数を示した)

合併症の有無 (症状ありと治療が必要) と社会生活上の問題の有無 (生活制限ありと社会参加困難) の割合を示した。レベル1では、晩期合併症は0%であり、レベル2では晩期合併症15% (症状あり13%, 治療必要2%), レベル3では晩期合併症37% (症状あり22%, 治療必要16%), レベ

ル4では晩期合併症72% (症状あり31%, 治療必要41%), レベル5では晩期合併症100% (症状あり55%, 治療必要45%)であった。社会生活上の問題に関しては、レベル1と2では0%, レベル3では問題11% (生活制限あり5%, 社会生活困難6%), レベル4では問題36% (生活制限あり

表3 原疾患別のフォローアップレベル

	フォローアップレベル				
	1	2	3	4	5
血液がん合計	2 (1%)	39 (19%)	85 (41%)	76 (37%)	3 (1%)
急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	0	34 (22%)	67 (44%)	49 (32%)	3 (2%)
急性骨髄性白血病 (AML)	0	3 (12%)	10 (42%)	11 (46%)	0
骨髄異形成症候群 (MDS)	1	1 (20%)	0	4 (80%)	0
慢性骨髄性白血病 (CML)	0	0	0	4 (100%)	0
非ホジキンリンパ腫 (NHL)	1 (6%)	1 (6%)	8 (44%)	8 (44%)	0
脳腫瘍	0	0	0	15 (100)	0
固形腫瘍合計	9 (19%)	12 (25%)	21 (44%)	6 (13%)	0
神経芽腫	4 (18%)	7 (32%)	8 (36%)	3 (14%)	0
網膜芽細胞腫	0	1 (50%)	0	1 (50%)	0
肝芽腫	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0
Wilms 腫瘍	0	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	0
胚細胞腫瘍	2 (33%)	0	3 (50%)	1 (17%)	0
その他固形腫瘍	3 (50%)	0	3 (50%)	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)	8 (62%)	3 (23%)	2 (15%)	0	0
骨軟部組織腫瘍計	0	1 (5%)	6 (30%)	5 (25%)	8 (40%)
骨肉腫	0	0	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)
Ewing 肉腫	0	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)
横紋筋肉腫	0	0	3 (43%)	2 (29%)	2 (29%)
合計	18 (6%)	55 (18%)	114 (38%)	102 (34%)	11 (4%)

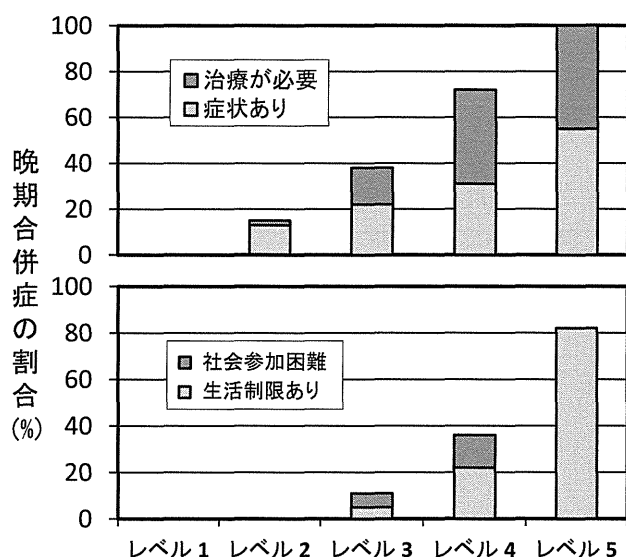


図2 治療終了時FUレベルと晩期合併症

22%, 社会生活困難 14%), レベル 5 では問題 82% (生活制限あり 82%) であった。

表 4 に晩期合併症 (症状ありまたは治療必要) に対する各々のリスク因子について単変量解析でオッズ比 (OR) を示した。有意のリスク因子は, 診断時 12 歳以上 (OR: 2.95), 最終観察年齢 26 歳以上 (OR: 3.46), 治療した年が最近のもの (OR: 0.36 と 0.43), 原発疾患としては脳腫瘍 (OR: 20.2),

骨軟部腫瘍 (OR: 7.79), 病期 II 期 (OR: 2.50), III 期 (OR: 7.78), IV 期 (OR: 7.40), CPM 5 g/m² 以上 (OR: 3.80), CDDP 300 mg/m² 以上 (OR: 5.66), IFO 使用 (OR: 5.75), 頭蓋照射 20 Gy 以上 (OR: 3.23), 頭蓋以外の照射あり (OR: 9.12), 造血細胞移植: 自家 (OR: 5.09) 同種 (OR: 3.71), 外科手術 (OR: 2.34), 再発あり (OR: 3.44) であった。

晩期合併症に影響の強い独立したリスク因子を探索するため, ロジスティック回帰分析を行った結果を表 5 に示した。最終的なモデルで有意のリスク因子と考えられたのは, 脳腫瘍 (OR: 65.4), 固形腫瘍 (OR: 3.45), 骨軟部腫瘍 (OR: 10.4), 最終観察年齢 26 歳以上 (OR: 6.75), CPM > 5 g/m² (OR: 5.64), 同種造血細胞移植 (OR: 10.9) であった。

IV 考察

今回のレトロスペクティブな聖路加国際病院小児科症例の解析において, JPLSG の提唱した FU レベルに従って対象症例を 5 段階に分類した。FU レベル分類別の全体症例分布は, 表 3 に見られたようにレベル 1: 6%, レベル 2: 18%, レベル 3: 38%, レベル 4: 34%, レベル 5: 4% と正規分布に近い分布を示し, 理想的と考えられた。また最も重要な知見は, 図 2 に示したように晩期合併症や社会生活の問題点を有する割合と極めて良い相関が認められ, この治療終了時 FU レベル分類が, 治療終了後の晩期合併症や社会生活

表4 晩期合併症のリスクに関する単変量解析

リスク候補因子	カテゴリー	症例数	晩期合併症割合	オッズ比 (95%CI)	p値
診断時年齢	<1歳	36	50%	1.71 (0.80-3.65)	0.162
	1-5歳	114	37%	1	
	6-11歳	69	39%	1.10 (0.60-2.04)	0.757
	12歳以降	49	63%	2.95 (1.47-5.91)	0.002
性別	男性	144	47%	1	
	女性	124	41%	0.80 (0.49-1.30)	0.375
最終観察年齢	15歳以下	111	34%	1	
	16-25歳	100	44%	1.51 (0.87-2.63)	0.147
	26歳以上	56	64%	3.46 (1.77-6.78)	<0.001
治療年	1990年以前	53	62%	1	
	1990-99年	94	37%	0.36 (0.18-0.72)	0.004
	2000年以降	121	41%	0.43 (0.22-0.83)	0.012
原発腫瘍	血液がん	179	39%	1	
	脳腫瘍	14	93%	20.2 (12.59-158)	0.004
	固形腫瘍	44	43%	1.18 (0.61-2.31)	0.621
	LCH	13	8%	0.13 (0.02-1.02)	0.052
	骨軟部腫瘍	18	83%	7.79 (2.20-27.9)	0.002
病期・リスク	I期・標準危険	75	16%	1	0.065
	II期・中間危険	31	32%	2.50 (0.94-6.62)	<0.001
	III期・高危険	109	60%	7.76 (3.75-16.0)	<0.001
	IV期・超危険	53	59%	7.40 (3.24-16.9)	<0.001
Cyclophosphamide	なし	68	32%	1	
	<5 g/m ²	101	31%	0.93 (0.48-1.79)	0.820
	≥5 g/m ²	62	65%	3.80 (1.84-7.87)	<0.001
Doxorubicin	なし	66	42%	1	
	<250 mg/m ²	125	43%	0.81 (0.44-1.50)	0.506
	≥250 mg/m ²	45	56%	1.51 (0.70-3.24)	0.290
Cisplatin	なし	205	35%	1	
	<300 mg/m ²	7	71%	4.72 (0.89-24.9)	0.068
	≥300 mg/m ²	24	75%	5.66 (2.15-14.9)	<0.001
Ifosfamide	なし	216	36%	1	
	<45 g/m ²	17	77%	5.75 (1.81-18.2)	0.003
	≥45 g/m ²	5	100%	N/A	
Dexamethason	なし	175	41%	1	
	あり	73	42%	1.03 (0.57-1.85)	0.924
頭蓋照射	なし	183	38%	1	
	<20 Gy	31	42%	1.17 (0.54-2.53)	0.697
	≥20 Gy	24	67%	3.23 (1.31-7.94)	0.011
他部位照射	なし	209	35%	1	
	あり	36	83%	9.12 (3.63-22.9)	<0.001
	不明	19	58%	2.51 (0.97-6.51)	0.059
造血細胞移植	なし	230	40%	1	
	自家移植	13	77%	5.09 (1.36-19.0)	0.015
	同種移植	24	71%	3.71 (1.48-9.30)	0.005
外科手術	なし	177	37%	1	
	あり	86	58%	2.34 (1.38-3.95)	0.002
再発	なし	244	41%	1	
	あり	24	71%	3.44 (1.38-8.60)	0.008

N/A: not available

表5 晩期合併症のリスクに関する多変量解析 (ロジスティック回帰)

リスク因子	カテゴリー	n	多変量オッズ比 (95%CI)	p 値
原発腫瘍	血液がん	153	Reference	
	脳腫瘍	12	65.4 (6.78-631)	<0.001
	固形腫瘍	40	3.45 (1.22-9.74)	0.019
	LCH	12	0.70 (0.07-6.86)	0.757
	骨軟部腫瘍	14	10.4 (2.34-46.5)	0.002
最終観察年齢	15歳以下	99	Reference	
	16-25歳	87	2.18 (0.99-4.83)	0.054
	26歳以上	45	6.75 (2.70-17.1)	<0.001
CPM	なし	68	Reference	
	<5 g/m	101	1.77 (0.69-4.54)	0.234
	≥5 g/m	62	5.64 (2.00-15.9)	0.001
造血細胞移植	なし	207	Reference	
	自家移植	9	1.92 (0.31-12.0)	0.438
	同種移植	15	10.9 (2.44-48.9)	0.002
再発	なし	221	Reference	
	あり	10	4.63 (0.83-25.8)	0.080

* Hosmer-Lemeshow (χ^2 乗値=2.701, p=0.952)

の問題の予測に役立つことが示されたことである。

多変量解析で最終モデルに独立したリスク因子として残ったのは、ORの高い順に、脳腫瘍 (65.4)、同種造血細胞移植 (10.9)、骨軟部腫瘍 (10.4)、最終観察年齢 26歳以上 (6.75)、CPM>5 g/m² (5.64)、固形腫瘍 (3.45)であった。興味深かったのは、単変量解析では自家移植の方が同種移植よりもオッズ比が高かったものの、多変量解析では自家移植は有意のリスク因子ではなくなり、同種移植のみがリスク因子として残ったこと、CDDPやIFOなどの抗がん剤、放射線照射や手術、病期・リスク分類、再発などが、最終モデルでは有意なリスク因子としては残らなかったことである。今後はこの結果を参考にして、レベル分けの基準を見直し、もう少しレベル分けをシンプルにすることも可能になるかもしれない。

これまで報告されている小児がん経験者のFUレベル評価としては、表6に示したイギリスのもの^{9,10)}が最も有名である。Eiserらは、198人の小児がん経験者を分類し、レベル1が8人、レベル2が97人、レベル3は93人であり、7人で分類の不一致症例が認められたと報告している¹⁰⁾。またEdgarらは2009年のEuropean Symposium on Late Complications after Childhood Cancer (ESLCCC)で575人の分類を試み、レベル1が94人(16%)、レベル2が257人(45%)、レベル3は224人(39%)であり、平均11.5年後の晩期合併症の累積割合は、レベル1で3%、レベル2で51%、レベル3で93%と報告した¹¹⁾。この割合は本研究のJPLSGのレベル分けの結果と類似した結果ではあるが、イギリスの3レベル分類は内容がシンプルすぎて(しかし逆に評価者の一致率が高いというメリットもある)、ほとんどがレベル2

か3であり晩期合併症の推定に関してきめ細やかな対応が困難であることが問題と考えられる。またフィラデルフィア小児病院が提唱しているthe intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2)¹²⁾は、原疾患と病期で主に分類しており、分類方法の評価者による一致率などを検討しているが、著者らの調べた限りでまだその晩期合併症予測の有用性を検討した報告は見られず、アウトカムとの関連に関しては妥当性に問題が残る。また本研究の結果では前述したように、多変量解析の結果で病期・リスク分類の有意性が消失し、原疾患の種類と実際に受けた治療内容の方が重要なリスク因子になる可能性が示唆され、原疾患と病期の組み合わせによるITR-2分類よりもJPLSGのレベル分けの方が予測に役立つ可能性が高いと考えられた。

本研究の一番の限界は、解析対象が1施設の現在無病生存している比較的少数例の研究であり、ALLが50%を占め固形腫瘍が少なかったことなど選択バイアスがありえるため結果の一般化が可能かどうか不明な点である。次にレトロスペクティブなコホート研究であり、23例の転帰不明例、21例の詳細な治療内容が不明の症例が存在したことである。またプロスペクティブに計画された研究ではなかったため、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)を用いて詳細な晩期合併症のgrade分類ができなかった。最後に、解析対象年齢の中央値が17.8歳(診断後約12年)と観察期間が比較的短かったため、今回のJPLSGレベル分けで診断後20年30年経過後の長期の晩期合併症の予測が可能かどうか不明な点である。

本研究には以上の様な限界はあるものの、長期フォローアップ委員会提案の治療終了時5段階FUレベル評価の妥

表6 既報告のフォローアップレベル分け

	3-Level (英国)	ITR-2 (フィラデルフィア)	JPLSG
レベル1	外科手術のみ 低リスク化学療法 例) Wilms腫瘍の Stage 1/2 LCH (SS型) 胚細胞腫 (手術のみ)	外科手術のみ (脳腫瘍除く) 例) Wilms腫瘍の Stage 1/2 LCH (SS型) 胚細胞腫 (手術のみ) 神経芽腫 (手術のみ) 網膜芽細胞腫 (眼球摘出)	外科手術のみ (頭頸部, 胸腹部, 四肢)
レベル2	通常化学療法 24 Gy以下の頭蓋照射 例) 多くの小児がん 第一寛解期の ALL	ALL (標準危険群) CML (非移植例) 脳腫瘍 (単独治療法) 胚細胞腫 (化学療法/放射線) 肝芽腫 (非転移症例) HL (Stage 1~3, 非bulk腫瘍) 神経芽腫 (Stage 1/2/4S) NHL (Stage 1~3) 網膜芽細胞腫 (化学療法併用) 横紋筋肉腫 (Stage 1/2)	低リスク化学療法を受けた患者 DOX 250 mg/m ² 未満, かつ CPM 5 g/m ² 未満, かつ CDDP 300 mg/m ² 未満, かつ IFO 45 g/m ² 未満, かつ DEX 使用歴なし
レベル3	放射線照射 (24 Gy以下の頭蓋照射以外) 大量療法 例) 脳腫瘍 造血細胞移植後 Stage IVの小児がん	再発プロトコール (HLとWilmsの初回再発のみ) ALL (高危険・超危険群) APL 脳腫瘍 Ewing肉腫 肝芽腫 (転移症例) HL (Stage 3B/4B/高危険群) JMML (非移植例) 神経芽腫 (Stage 3/4, 非移植例) NHL (Group C/Stage 4) 骨肉腫 横紋筋肉腫 (Stage 3/4) Wilms腫瘍 (Stage 3/4)	高リスク化学療法 250 mg/m ² 以上, あるいは CPM 5 g/m ² 以上, あるいは CDDP 300 mg/m ² 以上, あるいは IFO 45 g/m ² 以上, あるいは DEX 使用歴あり 20 Gy未満頭蓋照射 自家移植併用大量化学療法 (放射線放射線照射患者 頭蓋以外の放射線照射患者
レベル4	—	再発プロトコール (HLとWilmsの初回再発を除く) 造血細胞移植 AML JMML—移植症例	20 Gy以上頭蓋放射線照射患者 同種造血細胞移植を受けた患者 再発治療を受けた患者 遺伝性腫瘍症候群のある患者 脳腫瘍患者 自家血液細胞移植併用大量化学療法 (放射線照射を含む)を受けた患者
レベル5A	—	—	社会参加不能患者 要生活制限患者 晩期合併症の症状のある患者 晩期合併症に対して治療が必要
レベル5B	—	—	臓器特異的な外科的治療後のフォローが必要な患者 (例: 骨肉腫後の人工関節, 網膜芽細胞腫後の義眼)
設定根拠	使われた治療法	原疾患と病期	詳細な治療内容 一部原疾患を活用

LCH: Langerhans cell histiocytosis, ALL: acute lymphoblastic leukemia, CML: chronic myeloid leukemia, HL: Hodgkin lymphoma, NHL: non-Hodgkin lymphoma, APL: acute promyelocytic leukemia, JMML: juvenile myelomonocytic leukemia, DOX: Doxorubicin, CPM: Cyclophosphamide, CDDP: Cisplatin, IFO: Ifosfamide, DEX: Dexamethasone

当性を初めて検証し、この分類が晩期合併症発症の予測に有用であり、これを活用することによりリスクに基づいたFU計画が可能なが示唆された意義は大きいと考えている。今後多施設共同研究を行い、結果の妥当性と一般化可能性を検証していく予定である。

本研究は、平成23・24年度厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究」(研究代表者: 黒田達夫) および平成24年度厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)「小児造血器腫瘍に対する標準治療・診断確立のための

研究」(研究代表者: 堀部敬三)の補助を受けた。

謝辞

本研究のデータ収集に際して協力をいただいた聖路加国際病院小児医療センターの下平友紀恵さんと井上真紀子さんに深謝します。英文抄録の校閲に関しては、聖ルカ・ライフサイエンス研究所臨床疫学センター客員研究員のDeshpande GA先生に深謝します。

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. 日本医学館, 東京, 2008.
- 2) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*, 355: 1572–1582, 2006.
- 3) 石田也寸志, 本田美里, 上別府圭子, 他: 小児がん経験者の晩期合併症および QOL の実態に関する横断的調査研究 第 1 報. *日本小児科学会雑誌*, 114: 665–675, 2010.
- 4) 石田也寸志, 大園秀一, 本田美里, 他: 小児がん経験者の晩期合併症および QOL の実態に関する横断的調査研究 第 2 報. *日本小児科学会雑誌*, 114: 676–686, 2010.
- 5) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al: Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*, 297: 2705–2715, 2007.
- 6) Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, et al: Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital. *Endocr J*, 55: 1055–1063, 2008.
- 7) Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al: High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol*, 27: 2405–2414, 2009.
- 8) 石田也寸志: 小児がん経験者の長期フォローアップ, 堀部敬三 (編): 小児がん診療ハンドブック 医薬ジャーナル社. 大阪, 2011, 46–56.
- 9) Wallace WH, Blacklay A, Eiser C, et al: Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer. *BMJ*, 323: 271–274, 2001.
- 10) Eiser C, Absolom K, Greenfield D, et al: Follow-up after childhood cancer: evaluation of a three-level model. *Eur J Cancer*, 42: 3186–3190, 2006.
- 11) Edgar AB, Harrison S, Kelly S-L, et al: Intensity of Long Term Follow Up for Survivors of Childhood Cancer can be Safely Determined by Therapy-based Risk-stratification, ESLCCC09. Edinburgh 2009, pp. 65.
- 12) Werba BE, Hobbie W, Kazak AE, et al: Classifying the intensity of pediatric cancer treatment protocols: the intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2). *Pediatr Blood Cancer*, 48: 673–677, 2007.

連載

がん患者と子どもに対する支援

～親ががんであることを子どもに伝えるためのサポート～

企画：茶園美香(慶應義塾大学看護医療学部)

親のがんを子どもにどう伝え、どう支えるか

新連載

小林真理子*

*Mariko KOBAYASHI：放送大学大学院准教授/臨床心理士

はじめに

American Cancer Society (ACS)¹⁾の推計によると、2011年に全米で約159万6千人の成人が新たに「がん」と診断され、その24%に18歳未満の子どもがいるという。2011年に親ががんと診断された子どもたちの数は、72万人以上になると推定されている。日本における同様の推計は見当たらないが、子育て世代のがん患者が年々増加している現状からも、がんの親をもつ子どもの数は増えていると予測される。

発達期の子どもがいる家庭において、親ががんと診断されることは、どれほど子どもを含めた家族全体に衝撃を与えることだろうか。発達途上の子どもにとって、親ががん患者であることの与える影響は大きい。また、子育て中の親にとっても、がん治療をしながら子育てをすることは、体力的にも心理的にも大きな負担となる。親の病気のさまざまな局面において、家族に起きている状況を子どもにどう伝え、どう支援していくのが大きな課題となっている。

ある小学生の事例から

母親が乳がんの診断を受けたとき、Aちゃんは小学校2年生になったばかり。両親は自分たちが事態を受け止めることに精一杯であったうえ、幼い娘に心配をかけたくない親心から、Aちゃんには何も伝えないままであった。母親は「ちょっと検査してくるから」と入院し、その間は母方

の祖母が滞在しAちゃんの世話を担当した。退院後、母親は手術跡を見せられないからとAちゃんといっしょにお風呂に入らなくなり、化学療法が始まると、副作用で体調がわるくなり横になることが増えた。まもなくAちゃんは学校に行き渋るようになり、母親と一緒にないと登校できなくなってしまった。

通院化学療法の際、ベッドサイドで母親から話をきいた看護師がカウンセリングに繋いでくれた。母親は、Aちゃんの不登校は自分の病気のせいだと思うこと、Aちゃんが不憫でならない一方で、子どもがいると余計に疲れてイライラすること、病名を伝えたほうが楽になるのではという思いと、やっぱりかわいそうだから知らせないほうがよいという思いの間で揺れていること、知らせた後に自分が冷静でいられる自信がないことなど、涙ながらに語った。カウンセラーは共感しながらゆっくり話を聴き、子どもを思って揺れ動くのは当たり前であること、子どもに真実を伝えることは大切だが、まず母親自身の心の準備が必要であることを伝えると深くうなずいた。そして乳がんの母親と子どものために作成した絵本²⁾を紹介して、子どもに話す際のポイント“3つのC”(後述)を説明した。

その後しばらくして、母親は夫と話し合い、2人で絵本を使って、Aちゃんに乳がんであることを話したという。「Aに『ママいっしょにがんばろう』と言われ救われました。その日からいっしょにお風呂に入り、抜け毛対策用の帽子もいっしょに選んだんですよ」と報告してくれた。そしてまもなくAちゃんは再び登校し始めた。

なぜ親のがんを子どもに伝えるのか

＊子どもは感じとっている

ひとたび「がん」の診断を受けると、それまでの家族の日常生活は一変する。家族の非常事態にもかかわらず、子どもは親の病気に関する話し合いから取り残され、真実がきちんと伝えられないことも多い。本当のことを話せば子どもに余計な心配をかけるから、知らないままほかの子どもと同じように過ごしてほしいから、伝えた後の子どもの反応に対処できないから、など伝えられない理由はさまざまであろう。

しかし、子どもは家族内の雰囲気の変化には非常に敏感であり、親の状態の悪さや緊張感をすぐさま感じとってしまう。Aちゃんの場合、「ちょっと検査」に行った母親が、戻ってきてから別人のようになり、その理由もわからずどんなに不安だったことだろう。入院以前も両親の不安気な様子や電話でのやりとりを垣間見聞きし、ただならぬ心配を感じとっていたと思われる。

「自分がわるい子だったからママが病気になっちゃったの？」
「いっしょにお風呂に入ってくれないのはうつる病気だから？」
「ママは死んじゃうの？」・・・

子どもは、何が起きているのか具体的に知らされないと、大抵の場合、最悪のことを想像する傾向がある。自分のせいで親が病気になり、親を失ってしまうのではないかという罪悪感や悲しみ、見捨てられるのではないかという不安を募らせてしまうことがある³⁾。

＊家族で共になんと向き合うために

一方、親にとっても真実を隠し通すには、たいへんなエネルギーを要することになり、本来、治療や子どもの世話、家族のコミュニケーションに向けるべき力を減じてしまうことになる。親ががんという事態を正面から受け止め、家族で情報をオープンにし、自分の気持ちを表現したり、家庭内の役割分担をしたりといった親自身の対処のしかた(態度や行動)から、子どもは多くを学ぶだろう。また、子どもを含めた家族内のコミュニケーションのあり方が、子どもの状態に大きく影響することも報告されている⁴⁾。

家族に起きている事態について、親が子どもと十分にコミュニケーションをとることは、待ち受けている変化がどのようなものであれ、家族の皆にとって立ち向かう力になる⁵⁾。子どもは真実を伝えられ理解することで、つらい状

況の中でも安心感を得、同時に自分は親から信頼されていると感じることができ、さらに親の支え手になってくれることもある。

親のがんを子どもにどう伝えるか

＊誰が伝えるか

子どもにがんを最初に伝えるのは、親自身であることが望ましい。子どもにとってもっとも大事なことを親自身から伝えられることによって、親への信頼感を増すことになるからである。医療者の仕事はその後方支援として、親と子どもが、親のがんという事態に向き合えるように、必要な情報を提供しながら親を支えることであろう。親が伝えた後で、医療者という立場から、子どもにわかりやすく親のがんについての情報(治療や副作用、子どもにできることなど)を伝え、質問に答えたり、気持ちを支えたりする機会があれば、子どもはおおいに安心を得るだろう。

＊何をどう伝えるか

子どもに親のがんを伝える際、アッシュエンブレナー(Aschenbrenner)が考案したKNITプログラム(Kids Need Information Too)では、「3つのC」を念頭において話すことが重要と考えている。つまり、「がんという病気(Cancer)」であり、「うつらない(not Catchy)」こと、「誰のせいでもない(not Caused)」ことを伝えることである⁶⁾。

Cancer : がんという病気
not Catchy : うつらない
not Caused : 誰のせいでもない

幼い子どもは「自分がわるいことをしたから」親ががんになったと思いつく傾向があり、思春期の子どもであっても「自分がストレスを与えたから」と自分を責めることが多い。とくに「誰のせいでもない」ということを子どもとの会話の中で繰り返して話すよう親に伝えることは、子どもの罪悪感を緩和する大きな助けとなるだろう。

そして、どんな治療をどのくらい行うのか(治療計画)、どのような症状や副作用が生じるかについて伝える必要がある。さらに子どもの生活への影響について、誰が子どもの世話をするのか、誰に頼っていいのか、などを伝えることを忘れてはならない。

子どもに親のがんを伝える際に参考になる資料を図1に示した^{2,6,7,8)}。文献6),7)の冊子については、ホームページからダウンロードできるので活用してほしい。

また、子どもに何をどこまで伝えるかについては、子ど



図1 子どもにがんを伝える際の参考資料

- 乳がんの親とその子どものためのプロジェクト(絵:黒井 健):おかあさんだいじょうぶ?, 小学館, 2010
- 小林真理子, 神前裕子, 久野美智子:親ががんになったとき;子どものために学校にできること, 放送大学小林研究室, 2012
- ノバルティスファーマ:わたしだっぴゃ知りた〜い!;親が“がん”になったとき子どもに何を伝え、どう支えるか(Hope Tree, マーサ・アッシュブレナー制作協力), 2010
- ノバルティスファーマ:がんはどんな病気?;親ががんになったとき知っておいてほしいこと(Hope Tree 制作協力), 2011

もの年齢や理解度によって異なってくる。子どもの年齢に応じた特徴と伝え方や反応については、表1にまとめた。

多面的な支援の必要性

✿ 患者である親を支える

子どものいる患者にかかわる際に大切なことは、まず患者の病気の状態や家族の状況をていねいに聴き、揺れ動く親の気持ちを受け止めることである。そしてこの事態が子どもにはどう映っているか、子どもはどう感じているだろうかと、子どもの視点で起きている状況を見つめる作業を共に行う。事態の伝え方やその際の子どもの反応は、子どもの年齢や性格、家族の置かれた状況によって、それぞれ皆違っているものである。親子・家族関係、周囲のサポート体制を把握したうえで、真実をいつ、どのように伝えるか、その際子どもに生じる反応について予測し、どのような対応ができるかについていっしょに考え、その家族にとって最善の方法を探っていくことが求められている。

✿ 学校と連携して子どもを支える

子どもは日中のほとんどの時間を学校で過ごし、子どもの日常生活の維持のためにも、学校との連携はきわめて大切である。子どもは不安定になると、学校でさまざまな不適応行動を呈してしまうことがある。担任教師に家族に起きている事態を伝え、配慮を依頼することは子どものためになること、スクールカウンセラーとの面談の可能性などを親に伝え、学校と連携していけるよう促すことも支援の1つであろう⁸⁾。

✿ グループで子どもを支える

がん患者の子どもは、その真実を知らされていたとしても、同世代の友達には話せず、一人で溜め込んでしまっていることが多い。がんの親をもった同世代の子どもたちが集まり、話したり活動したりできる場の提供が望まれる。筆者らは2010年より、がんになった親をもつ小学生を対象にサポートグループを実施している。CLIMB[®]プログラム^{*}を用いたこのグループは、話し合いや工作活動を通

*CLIMB[®]プログラムとは

CLIMB[®](Children's Lives Include Moments of Bravery)プログラムとは、米国コロラド州にあるThe Children's Treehouse Foundationが開発した、がんになった親をもつ子どものための構造化されたサポートグループのプログラムである。このプログラムは、パーソナリティの再構成をめざす心理治療ではなく、メンタルヘルスの増進という原則に基づき、子どものもっている力を引き出し、親の病気に関連するストレスに対処していくための能力を高めることを目指すものである。小学生を対象にクローズド・グループで6回実施し、各回のテーマや取り上げる感情、そのための活動内容が決められている。CLIMB[®]プログラムは、現在、アメリカの主要ながんセンターや病院約60施設で、簡便な有効な方法として導入されているほか、日本を含めた数カ国でも開催されている。国内では東京で、2010年から2012年現在まで6グループを開催してきた。また全国に広めていくために、2012年7月に東京で「CLIMB[®]プログラムファシリテーター養成講座」を開催し、プログラムを実践できるファシリテーターの養成を行った。(連絡先:climb_jimukyoku@yahoo.co.jp)

▼表 1 子どもの年齢に応じた特徴とがんを伝える際の対応

幼児期 (～6歳頃)	発達段階	<ul style="list-style-type: none"> ・母子の結びつきが強く、家族が生活の中心である ・自分中心の魔術的思考をしやすい時期 ・死は可逆的なものだと考える
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・がんは初めて聞く言葉で、ショックは少ないかもしれない ・親ががんになったのは、自分のせいだと考える ・がんがうつると考える
	対応	<ul style="list-style-type: none"> ・人形や絵本を使ったり、絵を描いたりしながら話す ・誰が何の世話をしてくれるか、具体的に伝える ・普段と変わらない生活を保つ
学童期 (6～12歳頃)	発達段階	<ul style="list-style-type: none"> ・学校で仲間との活動、対人関係が増してくる ・具体的に物事を考える時期 ・9歳くらいになれば死の最終性を理解できる
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・がんという言葉聞いたことがあり、命にかかわる病気だと知っている ・がんがどういう病気なのか、どういう治療をするのかを具体的に知ろうとする ・死について尋ねてくることがある
	対応	<ul style="list-style-type: none"> ・正しい言葉を使って、きちんと説明する ・質問には、わかりやすく具体的に答える ・学校や課外活動など、日常生活を維持できるようにする
思春期 (12歳頃～)	発達段階	<ul style="list-style-type: none"> ・親からの自立と依存の相反する感情を体験している ・友人関係の悩み、将来への不安を感じている ・自己中心的な考え方や反応をしがちな時期
	特徴	<ul style="list-style-type: none"> ・不安や心配、怒りの感情を抱きつつも親とは話をしたがりないかもしれない ・親を支えることができる年齢ゆえに、親への気遣いや責任感と自分中心の活動をするとの間での葛藤がある
	対応	<ul style="list-style-type: none"> ・状況をできるだけ正直に伝え、子どもの意見を聞きつつ決定していくことも必要 ・友人と過ごしたり自分の時間を過ごしてよいことを伝える ・親以外の友人や、先生、知人などにサポートをお願いする

(KNIT プログラムを参考に筆者作成)

して、子どもたちが抱えている感情を表現し、お互いに共有し支え合い、レジリエンスを高めていくことを目指している⁹⁾(募集のお知らせは、Hope Tree ホームページ¹⁰⁾に掲載している)。今後、がん患者の子どもへの直接的な支援に関しても、さまざまな取り組みが広がっていくことが期待される。

おわりに

成人のがん医療の現場に子どもが現れることは少ない。子どもに真実が告げられないまま、終末期を迎えているケースもまれではなく、その対応は非常に困難なものとなる。子どもへの支援はより早い時期から始める必要があり、

たとえ直接子どもに会えなくても、患者あるいは配偶者である親を通して支援していくことができる。看護師は、病院における多くの職種の中でもっとも患者に近い存在であり、身体のケアや処置をしながら、さりげない会話の中で患者の家族構成を把握し、子どもの様子を尋ねたり、子どもの支援に関する情報を伝えたりすることができる。より早期からの子どもを含めた家族全体のケアという視点をもってかかわってもらえればと願っている。

文 献

- 1) American Cancer Society : <http://www.cancer.org> (2012年10月19日検索)
- 2) 乳がんの親とその子どものためのプロジェクト(絵:黒井)

- 健)：おかあさんだいじょうぶ？, 小学館, 東京, 2010(乳がんになったお母さんと子どもが見る絵本, 解説付き)
- 3) Rait D, Lederberg M:《サイコオンコロジー》第3巻がん患者の家族(Holland JC, Rowland JH 編, 河野博臣ほか監訳), 64-74 頁, メディカルサイエンス社, 東京, 1993
 - 4) Watson M, St. James-Roberts I, Ashley S et al: Factors associated with emotional and behavioural problems among school age children of breast cancer patients. *Br J Cancer* **94**: 43-50, 2006
 - 5) ロザリー・カノーサ: キャンサーケア・フォー・キッズ: 家族ががんになった子どもを支える, 米国キャンサーケア, 2008 (Cancer Care for Kids; Helping Children When a Family Member Has Cancer) *10)の Hope Tree のHP からダウンロード可能
 - 6) ノバルティスファーマ: わたしだって知りたい! : 親が“がん”になったとき子どもに何を伝え、どう支えるか(Hope Tree, マーサ・アッシュエンブレナー制作協力), 2010
<http://www.novartisoncology.jp/material/index.html>(2012年12月13日検索)
 - 7) ノバルティスファーマ: がんはどんな病気? : 親ががんになったときに知っておいてほしいこと(Hope Tree 制作協力), 2011 6)と同HP
 - 8) 小林真理子, 神前裕子, 久野美智子: 親ががんになったとき: 子どものために学校にできること, 放送大学大学院臨床心理学プログラム 小林研究室, 2012(連絡先: childsupport@ouj.ac.jp)
 - 9) 小林真理子: 子どもたちのこころのサポート: お母さん・お父さんががんになったとき, サポートグループの実践から, *Family Care* **9**(10): 28-31, 2011
 - 10) Hope Tree ~ママやパパががんになったら~プロジェクト, がんになった親と子どもたちのためのサイト(さまざまな資料がダウンロード可能) <http://www.hope-tree.jp>(2012年12月13日検索)

