

表1-1 年齢階級別罹患数、罹患割合<上皮内がんを除く> 男女計、1996-2005年

部位	ICD-10	罹患数(割合)	
		15-19歳	20-29歳
全部位	C00-C96	432 (100.0)	2031 (100.0)
口腔・咽頭	C00-C14	11 (2.6)	63 (3.1)
食道	C15	0 (0.0)	1 (0.1)
胃	C16	6 (1.4)	136 (6.7)
大腸(結腸・直腸)	C18-C20	9 (2.1)	93 (4.6)
肝および肝内胆管	C22	2 (0.5)	35 (1.7)
胆のう・胆管	C23-C24	1 (0.2)	10 (0.5)
膵臓	C25	0 (0.0)	12 (0.6)
喉頭	C32	4 (0.9)	9 (0.4)
肺	C33-C34	9 (2.1)	41 (2.0)
骨及び関節軟骨	C40-C41	52 (12.0)	40 (2.0)
皮膚	C43-C44	10 (2.3)	60 (3.0)
結合組織及び軟部組織	C46-C47 C49	24 (5.6)	66 (3.3)
乳房	C50	2 (0.5)	170 (8.4)
子宮	C53-C55	5 (1.2)	159 (7.8)
子宮頸部	C53	3 (0.7)	134 (6.6)
卵巣	C56	17 (3.9)	123 (6.1)
精巣	C62	9 (2.1)	141 (6.9)
膀胱	C67	1 (0.2)	12 (0.6)
腎・尿路(膀胱除く)	C64-C66 C68	2 (0.5)	25 (1.2)
脳・中枢神経系	C70-C72	46 (10.7)	114 (5.6)
甲状腺	C73	23 (5.3)	141 (6.9)
その他の内分泌系	C74-C75	13 (3.0)	22 (1.1)
悪性リンパ腫	C81-C85 C96	51 (11.8)	179 (8.8)
多発性骨髄腫	C88-C90	0 (0.0)	1 (0.1)
白血病	C91-C95	105 (24.3)	240 (11.8)

表1-2 年齢階級別罹患数、罹患割合<上皮内がんを含む> 男女計、1996-2005年

部位	ICD-10	罹患数(割合)	
		15-19歳	20-29歳
全部位	C00-C96 D00-D09	435 (100.0)	2255 (100.0)
大腸(結腸・直腸)	C18-C20 D010-D012	10 (2.3)	100 (4.4)
肺	C33-C34 D021-D022	9 (2.1)	41 (1.8)
皮膚	C43-C44 D030-D049	10 (2.3)	60 (2.7)
乳房	C50 D05	2 (0.5)	183 (8.1)
子宮	C53-C55 D06	7 (1.6)	363 (16.1)
子宮頸部	C53 D06	5 (1.2)	338 (15.0)
膀胱	C67 D090	1 (0.2)	12 (0.5)

図2に5年相対生存率の推移を年齢階級別に示した。全がん及び悪性リンパ腫では、すべての年齢階級において生存率が向上していたが、1993年～1996年診断患者と比べて2001年～2003年診断患

者の生存率の増加は30歳～39歳、20歳～29歳の順に低かった。白血病では、15歳～19歳及び20歳～29歳の生存率の増加は10%ポイント未満で、AYA世代の生存率向上は鈍かった。

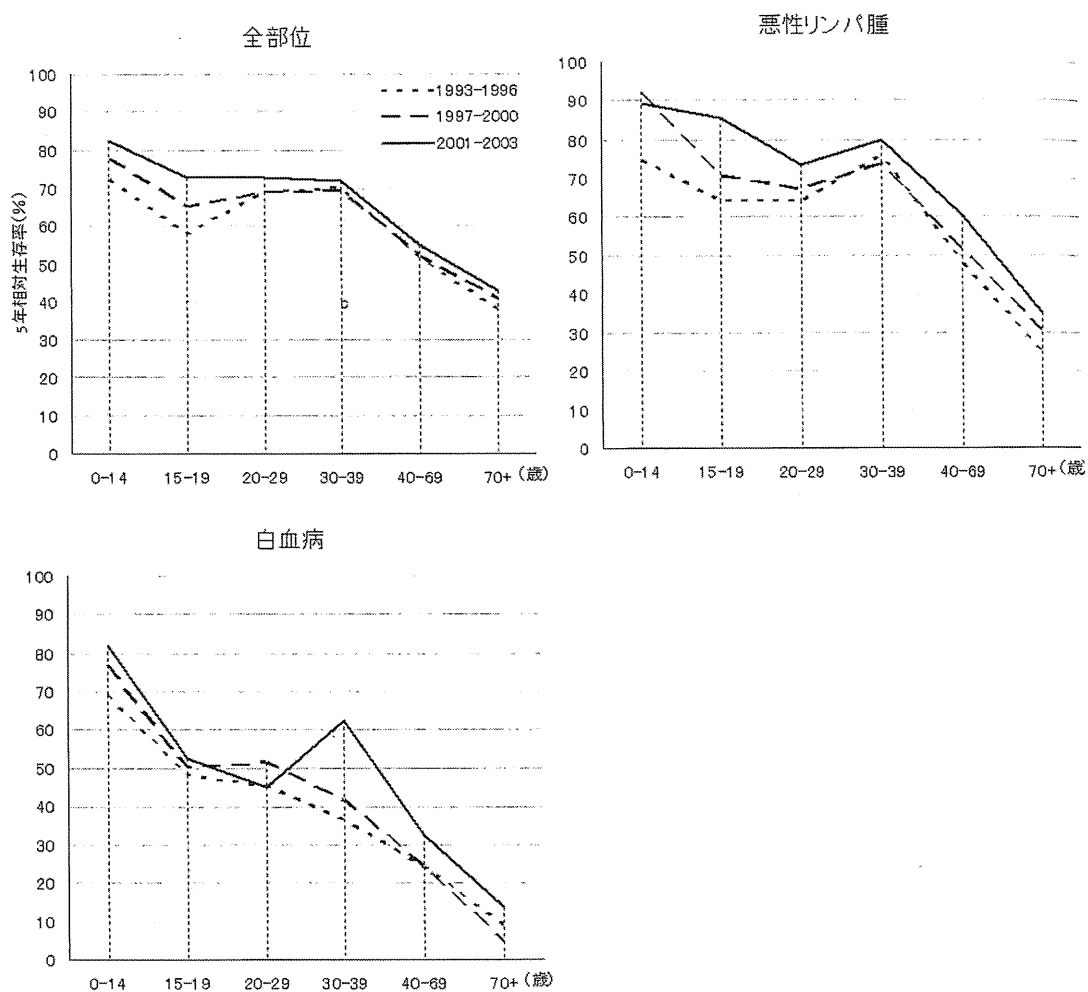


図2 年齢階級別5年相対生存率の推移

2) 15歳～29歳におけるがんの受療動態

表2に国指定がん拠点病院及び府指定がん拠点病院による初回治療の治療件数及びカバー率を示した。国指定がん拠点病院のカバー率は、15歳～19歳では

43.0%、20歳～29歳では44.2%であった。国指定がん拠点病院に府指定がん拠点病院のカバー率を合わせると、いずれの年齢階級においてもカバー率は60%を超えた。

表2 国および府指定がん拠点病院の治療件数、カバー率—大阪 男女計、1996—2005年

	15-19歳		20-29歳	
	治療件数	カバー率*3	治療件数	カバー率
国指定がん拠点病院*1	187	43.0	997	44.2
府指定がん拠点病院*2	75	17.2	482	21.4
その他	173	39.8	776	34.4
計	435	100.0	2255	100.0

*1: 大阪府の都道府県／地域がん診療連携拠点病院は計14医療機関。

*2: 大阪府が独自に指定したがん診療拠点病院。計36医療機関(2010年7月現在)。

*3: 全患者数に占める当該医療機関での治療数の割合。

カバー率＝「当該医療機関の治療件数／1996-2005年罹患数」×100

4. 考察

15歳～29歳のAYA世代に多くみられるがんは、大阪府においても米国と同様、悪性リンパ腫と白血病であった。また、15～19歳から20～29歳に年齢が上がるに伴い、全がんに占める固形腫瘍の割合が増加し、悪性リンパ腫および白血病の割合が減少した。すなわち、がんの構成について、小児がんから成人がんへの変化が認められた。20歳～29歳の固形腫瘍では、子宮頸部上皮内がんの増加が著しく、特に25歳-29歳での罹患数の急増が報告されている³⁾。

5年相対生存率については、AYA世代の白血病で生存率向上が鈍かった。わが国では、AYA世代の悪性リンパ腫と白血病の治療は小児科や内科で行われ、その治療内容は診療科によって異なる可能性がある。すなわち、小児科医の観点ではAYA世代のがん治療は15歳未満の小児がんと比べると難治性であり、一方、内科医の観点ではAYA世代のがんはがんの罹患が急上昇する40歳以上と比べると比

較的予後良好と予測され、同じ疾病でありながら受療する診療科により治療内容が異なる可能性が考えられる。AYA世代では生存率の向上が鈍く、診療科による生存率較差が示唆され、これら疾患については、小児がんと同等に扱い小児科での治療が勧められ、小児科以外の科における治療成績と比べると治療成績が良好であると報告されている^{1,4,5)}。さらに、AYA世代における生存率向上が鈍い原因として、①個人／患者レベルでは診断の遅れや治療へのコンプライアンス不良など、②家族／地域レベルでは問題意識や教育の不足など、③保健医療従事者レベルでは診断の遅れや専門家の不足など、④社会／文化レベルでは保険など、の様々な要因が絡んでいる¹⁾。今後、AYA世代の悪性リンパ腫や白血病の治療が行われた診療科や治療内容等について情報の収集と分析を行い、診療実態を把握するとともに、医療機関間及び診療科間の連携強化を進め、海外のストラテジー⁶⁾

を参考に AYA 世代の特殊事情を考慮したがん医療体制を構築する必要がある。

大阪府における国指定がん拠点病院のカバー率は 50%未満で低かったが、府指定がん拠点病院のカバー率を合わせると 60%超であった。国指定がん拠点病院はわが国に多いがん（胃、大腸、肝、肺、乳がん）の診療実績等を考慮して指定されており、府指定がん拠点病院の指定要件もこれに準じている。但し、府指定がん拠点病院の要件には、「大阪府がん診療拠点病院（肺がん）」や「大阪府がん診療拠点病院（小児がん）」と、当該疾患に特化した医療機関を指定する要件も含まれている。大阪府では、小児診療を専門としている医療機関が「大阪府がん診療拠点病院（小児がん）」として指定されているが、AYA 世代のがんにおける国指定がん拠点病院及び府指定がん拠点病院以外の医療機関でのカバー率は約 40%もあり、特に AYA 世代のがんの 23.3%を占める白血病の生存率の向上が鈍いことから、この世代のがんにおける治療医療機関の集約化が急務である。2013 年 2 月に小児がん拠点病院が厚生労働省により指定されたことから、小児がんと同様、AYA 世代における「がん医療の集約化と均てん化」の推進が望まれる。

引用文献

1. National Cancer Institute. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age—INCLUDING SEER INCIDENCE AND

SURVIVAL: 1975-2000.
<http://seer.cancer.gov/publications/aya/>

2. Ajiki W, Matsuda T, Sato Y et al. Standard method of calculating relative survival rates in population-based cancer registries—an investigation using stomach cancer patients. *Jpn J Cancer Clin* 1997; 43:1005-14.
3. 大阪府健康医療部, 大阪府医師会, 大阪府立成人病センター. 大阪府におけるがん登録
<http://www.mc.pref.osaka.jp/ocr/registration/registration1-3.html>
4. Gatta G, Rossi S, Foschi R et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98:744-752.
5. Pole JD, Alibhai SM, Ethier MC et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated at pediatric versus adult hospitals. *Ann Oncol*. 2013;24:801-806.
6. Addressing the Recommendations of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. CLOSING A STRATEGIC PLAN.
<http://www.livestrong.org/pdfs/LAF-YAA-Report-pdf>

Summary

The distribution of lymphoma and leukemia in adolescents and young adults (AYA) is reported as more than 20% in the US. However, cancer in this age group has not been well described in Japan. We studied their cancer incidence and survival based on data from Osaka Cancer Registry. Cancer distribution for 15-29 years old was unique: Lymphoma and leukemia were commonest, and these accounted for 23.3% of all sites. Distribution of cancer types changed dramatically from age 15-19 to 20-29, and the pattern in the latter group was getting resembled the one in the older age groups. Relative 5-year survival for lymphoma among 15-19/20-29 years old also tended to increase, however, leukemia had little survival improvement. It is reported that AYA patients who have a “pediatric” cancer will probably benefit from the expertise of a pediatric oncologist, at least in the form of consultation. Developing a cancer resource network between pediatric oncologists and adult oncologists will be very important to enhance more successful outcome in the 15-29 age group, especially for lymphoma/leukemia in Osaka, Japan.

小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査

石田也寸志^{1,2*}, 有瀧健太郎¹, 浅見 恵子¹, 大園 秀一¹, 前田 美穂¹, 山口 (中上) 悦子¹, 堀部 敬三³, 加藤 俊一⁴, 藤本純一郎⁵, 黒田 達夫⁶

¹日本小児白血病リンパ腫研究グループ長期フォローアップ委員会

²愛媛県立中央病院小児医療センター

³国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

⁴東海大学医学部附属病院小児科 (再生医療科学)

⁵国立成育医療研究センター臨床研究センター

⁶慶應義塾大学医学部小児外科

A Questionnaire Study on the Long-Term Follow-Up Diary for Childhood Cancer Survivors

Yasushi Ishida^{1,2*}, Kentaro Aritaki¹, Keiko Asami¹, Shuichi Ozono¹, Miho Maeda¹, Etsuko Yamaguchi-Nakagami¹, Keizo Horibe³, Shunichi Kato⁴, Junichiro Fujimoto⁵, Tatsuo Kuroda⁶

¹The long-term follow-up committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma study group

²Children's Medical Center, Ehime Prefectural Central Hospital

³Clinical Research Center, Nagoya Medical Center

⁴Department of Pediatrics, Tokai University School of Medicine

⁵Clinical Research Center, National Research Institute for Child Health and Development

⁶Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine

Abstract

We collected public opinions on the long-term follow-up (LT-FU) diary developed by the LT-FU committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma study group (JPLSG). Methods: We conducted an anonymous self-reported mailed survey on the LT-FU diary to JPLSG participating hospitals, supporting groups (the Children's Cancer Association of Japan, Es-Bureau, Nanohanakai, and MN project), and childhood cancer survivors (CCS) and their parents. Results: We received the questionnaire sheets from 73 pediatricians, 34 co-medicals, 51 supporting members, 48 CCSs and 59 parents. More than 95% of subjects answered that this LT-FU diary was useful and raised awareness of LT-FU. However, 20% answered this diary is not easy to use and complicated. Most medical stuffs and CCSs answered that this diary should be given on treatment completion; however, CCS parents and supporting members preferred as early as after cancer diagnosis. More than 90% subjects agreed that the present LT-FU diary was good enough, although some answered that more items could be added. It is difficult to make it compact with additional items. Conclusions: The prototype diary seemed to be a useful tool for self-control of CCS health records. CCSs agreed to make use of this diary for their LT-FU if it was revised accordingly.

Key words: childhood cancer survivor, long-term follow-up, diary, record, questionnaire

要 旨

JPLSG長期フォローアップ (FU) 委員会作成のFU手帳が役立つツールとなるかどうか検証する目的で調査を施行した。【対象と方法】研究デザインは自記式アンケート調査による横断研究で、JPLSG施設医療従事者と支援者 (がんの子供を守る会, エスビューロー, 菜の花会またはMNプロジェクト), 小児がん経験者と保護者を対象に本手帳を回覧または試用した上で匿名のアンケート回答郵送を依頼した。【結果】医師73名, 看護師他34名, 支援者51名, 経験者48名と保護者59名から回答を得た。95%以上の対象者が、本手帳は治療終了後のFUにおいて「役立つ」、FUへの意識が「高まる」と答えていた。一方全体の約20%が手帳を使いにくいと答え、手帳の大きさや厚さに関して「あまり良くない」または「良くない」という意見が約20%と多かった。手帳を渡す時期に関しては、経験者家族や支援者は診断後早め、医療従事者や経験者は治療終了時が多い傾向が見られた。個々の内容や項目に関しては比較的评价が高く、改善すべき点があるという意見は

2012年3月8日受付, 2012年11月30日受理

* 別刷請求先: 〒790-0024 松山市春日町83

愛媛県立中央病院小児医療センター 石田也寸志

E-mail: yaishida2009@yahoo.co.jp

10%以下と少なかったが、項目を追加して欲しいという意見がやや多く、項目を減らして手帳をコンパクトにする方向性とのバランスが難しいと考えられた。【結語】本手帳試作版は、小児がんに関する記録を自己管理していく上で有用なツールであり、改訂版を作成することにより小児がんのFUに活用される可能性が示唆された。

キーワード: 小児がん経験者, 長期フォローアップ, 手帳, 記録, アンケート

I はじめに

近年の小児がんの治療成績の進歩は著しい。その反面、治療終了後に種々の身体的晩期合併症や心理的・社会的適応不全を呈する患児が目立つようになっている。約70%の小児がんが治癒すると仮定すると、20歳以上の成人の500～1000人に1人は小児がん経験者となり、全国には5万人を越す小児がん経験者が生活していることになり、既に成人期を迎えている小児がん経験者も数万人に及ぶと予想される^{1,2)}。

本邦で施行された多施設横断研究では、小児がん経験者の女性50%、男性64%に何らかの晩期合併症が認められ、内容としては内分泌障害21%、低身長14%、骨筋肉系10%、肝機能障害9%、皮膚・脱毛7%などが多いことが明らかにされた^{3,4)}。また本邦の小児がん経験者においても若年成人期において、低身長ややせの問題がまれてないことも確認された。それ以外に頻度は低いものの生命にも影響しかねない晩期合併症として、アントラサイクリン系薬剤の毒性、主に輸血によるC型肝炎ウイルスによる慢性肝炎や肝硬変、治療終了後5年以上たってからも発生する二次がんが問題となっており、適齢期の不妊の問題、心的外傷症候群や学校や就職先での不適応、生命保険加入の問題などQOLに関する多くの課題が指摘されている^{5,6)}。

しかしながら、これら種々の問題が想定される小児がん経験者において、治療終了後の医療情報は治療病院においてさえきわめて断片的であり、治療サマリーを含めて小児がん経験者や家族が必要な情報を自ら所有していることはまれである⁷⁾。今後小児がん経験者が自己の健康管理に自覚を持って取り組んでいくためには、自己の医療情報を整理し、自分で所有することがきわめて重要と考える。その一助になることを目的として、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma study group, 以下JPLSG) の長期フォローアップ (以下FU) 委員会では長期FUに役立つ「手帳」の開発に取り組み試作版を作成した⁸⁾。海外にもこれに類した手帳の発行・使用例はほとんどなく⁹⁾、どのような項目が必要で、どのような記載の仕方が適切か、どのような利用の仕方が可能かなど不明な点は多い。

本研究では、この試作版が長期FUを実践していく上で役立つツールとなるかどうか検証するために、医療従事者、支援者、小児がん経験者とその保護者家族を対象とし

てアンケート調査を施行し、実際に試作版を使用していた上で寄せられた意見や感想を集約することにより、より完成度の高い改訂版作成が可能と考えた。

II 対象と方法

研究デザインは、自記式のアンケート調査による横断研究である。

1. 研究対象

1) 医療従事者と支援者: JPLSG施設医師, JPLSG施設看護師他医療従事者, がんの子供を守る会, エスビューロー, 菜の花会, またはMNプロジェクトの支援者に、手帳を回覧しアンケート回答を依頼した。

2) 小児がん経験者とその家族: JPLSG長期FU委員所属施設または厚労省研究班黒田班長期FUモデル病院および東海大学医学部附属病院の施設で診療中の小児がん患児の保護者で、以下の①と②を満たすものおよび/または小児がん経験者で①から③の全ての条件を満たすものを研究対象者として、本手帳をモニターとして一定期間使用した後にアンケート回答を依頼した。なお小児がん経験者とその家族を対象とした研究に関しては、聖路加国際病院の臨床研究倫理委員会承認を受けた上で実施した (承認番号10-126)。

①治療終了後約3年を経たもの (モニターの希望があればこの限りではない)。

②本手帳をモニターとして試用することに同意したもの。

③小児がん経験者の場合は16歳以上で病名告知を受けているもの。

<除外基準>

上記の適格基準を満たすものであっても、病院担当医師が本研究のモニターになることが不適切と考えた小児がん経験者あるいは保護者は対象から除外した。

2. 検討した項目

1) 個人特性: 現在の年齢, 性別, 立場 (血液腫瘍医師, 血液腫瘍以外医師, 看護師, その他医療者, 支援者, 小児がん経験者, 経験者の保護者), 医療職の場合は経験年数,
2) 疾患関連情報: 小児がん経験者と家族に関しては、小児がんを診断された年と診断時年齢, 性別, 診断名, 受け

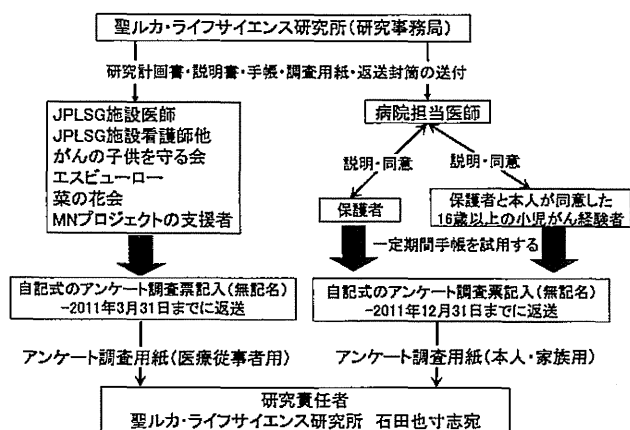


図1 調査方法

た治療内容（化学療法，手術，放射線，造血細胞移植の有無），治療終了後の年数，3）アンケート項目（付録参照）：手帳の全体の印象と手帳の内容に関する評価，個々の記載欄に対する意見。

3. 調査方法（図1）

まず研究参加施設において，書面（長期フォローアップ手帳に関する調査研究へのご協力をお願い）によって本研究の意義，目的，方法等に関して説明を行った上で承諾が得られたら，「長期フォローアップ手帳（試作版）」とアンケート用紙，返信用封筒を渡し，回答用紙の返送を依頼した。本研究は通し番号のみを記載した匿名調査とし，返送は無記名で行い，調査用紙の返送を持って調査の同意を得たものと考えた。調査票回収後は研究責任者の元で厳重な管理下で保管し，回答内容をデータ入力し，集計の後に以下の統計解析を行った。

4. 統計学的方法

本調査の分析は，アンケート回答者の属性別に，各項目に対する感想・意見を集計し，回答比率を χ^2 検定（2X2以外の場合には調整済み標準化残差の絶対値が1.96以上のセルを有意と見なした）で解析した。以上の統計解析には，SPSS Ver.19日本語版（IBM-SPSS Inc，東京）を使用した。

III 結果

表1にアンケート対象者の個人特性を示した。医療従事者は血液腫瘍医師45人，血液腫瘍以外医師28人，看護師28人，その他コメディカル6人であった。支援者は，小児がん経験者13人，経験者家族35人，ソーシャルワーカーなどの支援者3人であった。手帳を一定期間試用した後に回答を依頼した小児がん経験者48人と経験者の保護者59人については，経験者の疾患関連情報を取得した。

表1 アンケート回答者属性

	人数/平均±標準偏差 (中央値)
立場（男：女）	
血液腫瘍医師	45 (29:16)
血液腫瘍以外の医師	28 (20:8)
看護師	28 (0:28)
その他のコメディカル	6 (0:6)
支援者（小児がん経験者）	13 (3:10)
支援者（経験者家族）	35 (2:33)
支援者（その他）	3 (0:3)
小児がん経験者	48 (14:34)
経験者の保護者	59 (31:28)
記載なし	12
<hr/>	
調査時の年齢	31.2±14.0 (32) 歳
血液腫瘍医師	41.8±7.0 (42) 歳
血液腫瘍以外の医師	41.7±8.8 (40) 歳
看護師	39.8±8.1 (40) 歳
その他のコメディカル	40.8±13.3 (37) 歳
支援者（小児がん経験者）	24.4±7.5 (21) 歳
支援者（経験者家族）	42.8±8.7 (42) 歳
支援者（その他）	35.7±6.4 (33) 歳
小児がん経験者	25.6±6.9 (25) 歳
経験者の保護者	データなし
<hr/>	
小児がん経験者の情報	(n=107)
発症時年齢	6.2±5.0 (5) 歳
治療終了後年数	9.6±6.9 (8) 年
治療終了者の人数 (%)	91 (84%)
調査時の経験者年齢	18.6±8.6 (16) 歳
治療内容	
化学療法	98 (90%)
手術	23 (21%)
放射線療法	45 (41%)
造血細胞移植	43 (39%)
その他	1 (1%)
原疾患	
急性リンパ性白血病	48 (44.9%)
急性骨髄性白血病	14 (13.1%)
その他白血病	8 (7.5%)
リンパ腫	10 (9.3%)
神経芽腫	6 (5.6%)
脳腫瘍	6 (5.6%)
ウイルス腫瘍	2 (1.9%)
横紋筋肉腫	3 (2.8%)
骨腫瘍	4 (3.7%)
その他固形腫瘍	4 (3.7%)
記載なし	2 (1.9%)

調査時年齢に関しては，医療関係者は40歳前後で，小児がん経験者は25歳前後であった。小児がん経験者は，発症時年齢6歳，84%が治療終了後で，治療終了後約10年経過し調査時は19歳で血液がんが約75%と大多数を占めていた。

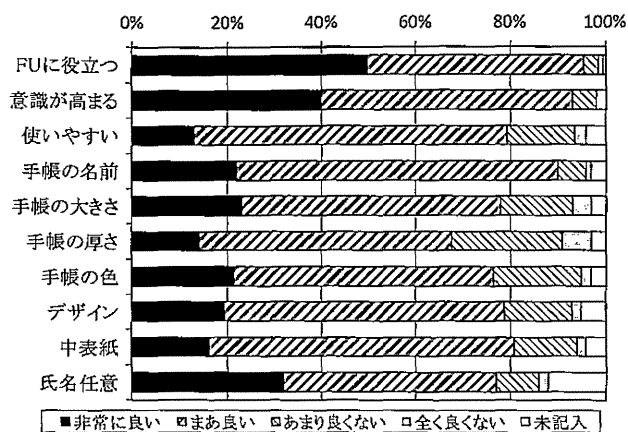


図2 手帳全般に関する印象

図2に手帳全体の印象に関する結果をまとめた。本手帳は、治療終了後のFUにおいて役立つか、FUへの意識が高まるかという質問に関しては、90%以上の対象者が「役立つ」あるいは「高まる」と答えていた。一方使いやすくてきているかという質問に関しては、全体で約20%が使いにくいと答えていた。手帳の形式に関しては、大きさや厚さに関して、「あまり良くない」または「良くない」という意見が約20%と比較的多く認められた。

表2に立場による統計学的な回答の有意差が認められた

項目を挙げた。手帳をいつ頃手渡すのが望ましいかという質問に関しては、全体としては治療終了時が60%を占めていたが、医師は圧倒的に終了時が多かった(72%)に対して、支援者や経験者・家族は診断時や治療中など治療終了時より少し早めを希望する傾向が見られた。手帳の大きさ(A5)に対しては、医療従事者(医師・看護師)と経験者の保護者は「非常に良い」「まあ良い」が85-87%を占めていたのに対して、経験者の32%は「あまり良くない」と答え、自由記載欄でも携帯するには大きすぎるとする意見が目立った。手帳の氏名の記載を任意としたことに関しては、大部分は「良い」としていたが、医療従事者(医師・看護師)の15-20%が「あまり良くない」としていた。

図3に手帳の主要な内容に関する評価を示した。序文からサポート情報までは「非常に良い」または「まあ良い」が約90%であったが、治療のまとめの内容に関しては、「あまり十分ではない」または「とても十分ではない」が15-20%認められた。

図4に個々の記入欄に改善すべき点があるかどうか尋ねたが、「改善すべき点がある」としたのはほとんどの項目で約10%以下であった。なお治療計画の欄の主な改善点はプロトコル添付にはスペースが狭く添付できないというものであった。表3にはその改善点の詳細として「不要と思う項目」「追加してほしい項目」「記入困難な項目」を

表2 立場により意見が異なった項目

この手帳はいつ頃、経験者またはその家族に手渡すのが望ましいと思いますか? χ^2 検定: p=0.002						
	診断時	治療の途中	治療終了時	終了一定後	その他	未記入
医師	5 (7%)#	11 (13%)	53 (72%)*	4 (5%)	0	2 (3%)
看護師他	6 (17%)	2 (6%)	18 (51%)	3 (9%)	3 (9%)	3 (9%)
支援者	13 (26%)	9 (18%)	24 (47%)#	4 (8%)	0	1 (2%)
経験者	9 (19%)	5 (11%)	32 (68%)	1 (2%)	0	0
保護者	17 (27%)*	3 (5%)	35 (57%)	5 (8%)	2 (3%)	0

手帳の大きさ (A5) についてどう思いますか? χ^2 検定: p=0.010					
	非常に良い	まあ良い	あまり良くない	とても良くない	わからない
医師	20 (27%)	44 (60%)	5 (7%)#	2 (3%)	3 (4%)
看護師他	5 (14%)	25 (71%)*	4 (11%)	1 (3%)	0
支援者	11 (22%)	24 (47%)	10 (20%)	3 (6%)	3 (6%)
経験者	10 (21%)	15 (32%)#	15 (32%)*	4 (9%)	2 (4%)
保護者	16 (26%)	38 (61%)	6 (10%)	2 (3%)	0

氏名の記載を任意にしたことをどう思いますか? χ^2 検定: p=0.003					
	非常に良い	まあ良い	あまり良くない	とても良くない	わからない
医師	23 (31%)	34 (46%)	11 (15%)*	2 (3%)	4 (5%)
看護師他	9 (26%)	17 (49%)	7 (20%)*	0	2 (6%)
支援者	12 (24%)	22 (43%)	4 (8%)	5 (10%)*	8 (16%)
経験者	20 (43%)	18 (38%)	2 (4%)	0	7 (15%)
保護者	23 (37%)	29 (47%)	1 (2%)#	0	9 (15%)

*: 調整済み残差 >+1.96, #: 調整済み残差 <-1.96

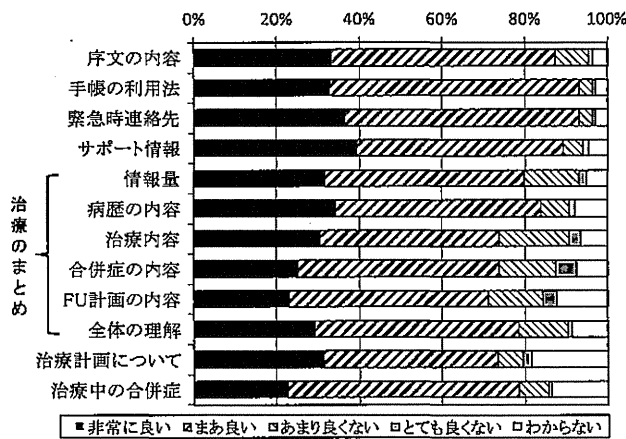


図3 主要な内容に関する結果

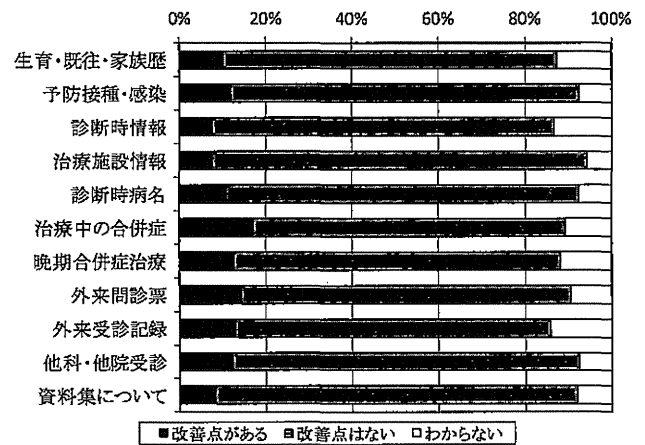


図4 記載欄に関する改善点

まとめたが、不要な項目があるとした人よりも、項目を追加した方が良いと答えた人が多く見られ、特に治療のまとめの欄の充実（項目の追加）を望む意見が施設調査でも経験者/保護者調査でも多かった。

IV 考察

今回のアンケート結果の解析において、JPLSG作成の長期FU手帳の改善点が明らかとなった。全体の印象としては、手帳は有用で長期FU意識が高まると答えていたが、主に手帳の大きさと厚さに関してもっとコンパクトにして欲しいという意見が小児がん経験者に多く、治療のまとめ

表3 記入欄に対する意見

施設調査 (医療従事者と支援者)	不要と思う項目 (n=168)	追加してほしい項目 (n=168)	記入困難な項目 (n=168)
長期フォローアップのために (治療のまとめ)	7 (4.2%)	53 (31.5%)	58 (34.5%)
生育歴・既往歴・家族歴	7 (4.2%)	16 (9.5%)	—
予防接種歴・感染症罹患歴	3 (1.8%)	22 (13.1%)	—
診断時情報	4 (2.4%)	14 (5.1%)	9 (5.4%)
治療を受けた施設の情報	4 (2.4%)	5 (3.0%)	—
診断病名	4 (2.4%)	11 (6.5%)	6 (3.6%)
晚期合併症等の治療歴～外来受診日の記録	7 (4.2%)	7 (4.2%)	10 (6.0%)
外来問診票	9 (5.4%)	16 (9.5%)	—
外来受診記録	10 (6.0%)	12 (7.1%)	11 (6.5%)
他科・他院受診記録	3 (1.8%)	5 (3.0%)	—
長期フォローアップ資料集	6 (3.6%)	15 (8.9%)	—
経験者とその保護者	不要と思う項目 (n=109)	追加してほしい項目 (n=109)	記入困難な項目 (n=109)
長期フォローアップのために (治療のまとめ)	2 (1.8%)	20 (18.3%)	—
生育歴・既往歴・家族歴	2 (1.8%)	4 (3.7%)	6 (5.5%)
予防接種歴・感染症罹患歴	2 (1.8%)	4 (3.7%)	0
診断時情報	2 (1.8%)	1 (0.9%)	—
治療を受けた施設の情報	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0
診断病名	1 (0.9%)	3 (2.8%)	—
晚期合併症等の治療歴～外来受診日の記録	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (2.8%)
外来問診票	4 (3.7%)	5 (4.6%)	4 (3.7%)
外来受診記録	4 (3.7%)	3 (2.8%)	2 (1.8%)
他科・他院受診記録	1 (0.9%)	3 (2.8%)	2 (1.8%)
長期フォローアップ資料集	1 (0.9%)	2 (1.8%)	—

に関しては詳細な情報を必要とする意見がある反面, その内容が経験者や家族には理解できないという意見も聞かれた。手帳を渡す時期に関しては, 経験者家族や支援者は診断後早め, 医療従事者や経験者は治療終了時が多い傾向が見られた。個々の内容や項目に関しては大体評価が高く改善すべき点があるという意見は少なかったが, 項目を追加して欲しいという意見がやや多く, 項目を減らして手帳をコンパクトにする方向性とのバランスが難しいと考えられた。

成人がんの領域では, これまでがんと診断された際の患者必携シリーズの「わたしの療養手帳」¹⁰⁾や製薬メーカーが作成している治療中の記録冊子などが広く使用されているが, 治療終了後のFUに焦点を当てた手帳はきわめて少なく, 名古屋第一赤十字病院が最近作成した「造血細胞移植健康手帳」などが散見されるのみである。海外でもオーストラリア小児がんPassportの作成の試みがあるが, 内容としては治療サマリーが主たるものであり, 記載するのは外来受診日付の記録のみで本手帳とはコンセプトが異なる。一方Koらはpersonal medical records (PHR)を慢性疾患患者自身が所有することによる効果を調査した研究のシステマチックレビューをしているが, がん領域の6つの研究ではPHRを所持することだけでは明らかな臨床的効果は証明されなかったと述べており¹⁰⁾, 本手帳を使用することで経験者や家族にどのような効果が認められるかについても今後検討する必要がある。

本研究の結果, 長期FU手帳の試作版作成という事業に実際に使用するユーザー側から直接のフィードバックが得られたことは大きな成果であり, 今後このような手帳を作成する場合のモデルになり得ると思われる。今後表3に示した個々の項目について, 詳細に自由記載意見の内容を検討し, 長期FU委員会で項目の追加や削除ならびに記載の仕方についても改訂する計画である。

本研究の一番の限界は, 調査が本アンケートに答えることを承諾した長期FUに比較的熱心な対象者に限定され, 選択バイアスが考えられるため結果の一般化が可能かどうか不明な点である。次に医療従事者と支援者には実際に試用した上での回答ではなく実践での使い勝手が調査結果に反映できなかった。また小児がん経験者や保護者の調査人数が十分ではなかったため, 原疾患によっては十分に意見を集約できなかった事が考えられる点である。

本研究には以上の様な限界はあるものの, 長期FU委員会作成の本手帳試作版は, 小児がんに関する記録を自己管理していく上で有用なツールであり, 改訂版を作成することにより小児がんのFUに活用される可能性が示唆された。今後本研究結果を踏まえて改訂完成版を作成し, 全国に普及していく予定である。

本研究は, 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) および聖ルカ・ライフサイエンス研究所研究補助金「小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査研究」(主任研究者: 石田也寸志)の補助を受けた。

経験者・家族調査の参加施設

1. 東北大学病院小児科・小児腫瘍科
2. 聖路加国際病院小児総合医療センター小児科
3. 日本大学医学部附属板橋病院小児・新生児病科
4. 国立成育医療研究センター血液腫瘍科
5. 静岡県立病院機構静岡県立こども病院血液腫瘍科
6. 新潟県立がんセンター新潟病院小児科
7. 三重大学医学部附属病院小児科
8. 国立病院機構名古屋医療センター小児科
9. 大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科
10. 大阪府立総合医療センター小児血液腫瘍科
11. 広島大学病院小児科
12. 国立病院機構九州がんセンター小児科
13. 久留米大学病院小児科
14. 日本医科大学付属病院小児科
15. 神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科
16. 札幌北嶺病院小児科
17. 京都大学医学部附属病院小児科
18. 大阪府立大学医学部附属病院小児科・新生児科
19. 千葉県こども病院血液・腫瘍科
20. 国立国際医療研究センター病院小児科
21. 神戸大学医学部附属病院小児科
22. 東海大学医学部附属病院小児科・移植科

謝 辞

本研究の施設・支援者調査にご協力いただいたJPLSG施設医師, JPLSG施設看護師他医療従事者, およびがんの子供を守る会・エスビューロー, 菜の花会・MNプロジェクトの支援者の皆様に深謝します。

文 献

- 1) 石田也寸志: 小児がん経験者の長期フォローアップ. 日本小児血液学会雑誌, 22: 144-155, 2008.
- 2) Maeda M: Late effects of childhood cancer: life-threatening issues. J Nippon Med Sch, 75: 320-324, 2008.
- 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 大園秀一, 石田也寸志, 栗山貴久子, 他: 小児がん長期フォローアップ調査報告. 日本小児科学会雑誌, 111: 1392-1398, 2007.
- 8) 大園秀一, 石田也寸志, 栗山貴久子, 他: 小児がん長期フォローアップにおける「治療のまとめ」の意義と活用方法. *小児がん*, 47: 471-476, 2010.
- 9) Horowitz ME, Fordis M, Krause S, et al: Passport for care: implementing the survivorship care plan. *Journal of oncology practice/American Society of Clinical Oncology*, 5: 110-112, 2009.
- 10) Ko H, Turner T, Jones C, et al: Patient-held medical records for patients with chronic disease: a systematic review. *Quality & safety in health care*, 19: e41, 2010.

付録 長期フォローアップ手帳に関するアンケート

最もあなたの考えに近いものに○をつけてください。自由記載欄には率直なご意見をお願いいたします。

- 問1. この手帳は、治療終了後のフォローアップにおいて役立つと思いますか？
- 問2. この手帳の配布で、治療終了後のフォローアップへの意識が高まると思いますか？
- 問3. この手帳は全体として、使いやすくできていると思いますか？
- 問4. この手帳はいつ頃、経験者またはその家族に手渡すのが望ましいと思いますか？
- 問5. それぞれの部分についてのご意見をお聞きます。あてはまる番号に○をつけて下さい。
- 1) 手帳の形式: Q1 手帳の名前について, Q2 手帳の大きさ (A5) について, Q3 手帳の厚さについて, Q4 表紙の色について, Q5 表紙のデザインについて, Q6 中表紙のデザインについて, Q7 氏名の記載を任意で構わないとしたことについて
 - 2) 序文・利用法・連絡先について: Q8 序文の内容について, Q9 手帳の利用法について, Q10 緊急時の連絡先について, Q11 サポート情報について
 - 3) 長期フォローアップのためについて: Q12 情報の内容は十分, Q13 不要と思う項目, Q14 記入困難と思う項目, Q15 追加したほうが良いと思う項目
 - 4) 生育歴・既往歴・家族歴について: Q16 改善したほうが良いと思う点がある, Q17 不要と思う項目, Q18 追加したほうが良いと思う項目
 - 5) 予防接種歴・感染症罹患歴について: Q19 改善したほうが良いと思う点がある, Q20 不要と思う項目, Q21 追加したほうが良いと思う項目
 - 6) 診断情報について: Q22 改善したほうが良いと思う点がある, Q23 不要と思う項目, Q24 記入困難と思う項目, Q25 追加したほうが良いと思う項目
 - 7) 治療を受けた施設の情報について: Q26 改善したほうが良いと思う点がある, Q27 不要と思う項目, Q28 追加したほうが良いと思う項目
 - 8) 診断病名について: Q29 改善したほうが良いと思う点がある, Q30 不要と思う項目, Q31 記入困難と思う項目, Q32 追加したほうが良いと思う項目
 - 9) 治療計画について: Q33 資料添付にしたこと, Q34 改善したほうが良いと思う点がある, Q35 Q34であると記載した方は具体的に
 - 10) 治療中の合併症～長期フォローアップについて: Q36 自由記載にしたこと, Q37 改善したほうが良いと思う点がある, Q38 Q34であると記載した方は具体的に
 - 11) 晩期合併症等の治療歴～外来受診日の記録について: Q39 改善したほうが良いと思う点がある, Q40 不要と思う項目, Q41 記入困難と思う項目, Q42 追加したほうが良いと思う項目
 - 12) 外来問診票について: Q43 改善したほうが良いと思う点がある, Q44 不要と思う項目, Q45 追加したほうが良いと思う項目
 - 13) 外来受診記録について: Q46 改善したほうが良いと思う点がある, Q47 不要と思う項目, Q48 記入困難と思う項目, Q49 追加したほうが良いと思う項目
 - 14) 他科・他院受診記録について: Q50 改善したほうが良いと思う点がある, Q51 不要と思う項目, Q52 追加したほうが良いと思う項目
 - 15) 長期フォローアップ資料集について: Q53 改善したほうが良いと思う点がある, Q54 不要と思う項目, Q55 追加したほうが良いと思う項目
- 問6. 「長期フォローアップ手帳」に関するご意見・ご要望がありましたらご記入ください。
- 問7. 長期フォローアップ外来の設置・運用などに関するご意見・ご要望がありましたらご記入ください。
- 問8. その他長期フォローアップ全般に関するご意見・ご要望がありましたらご記入ください。

小児がん経験者の認知機能アセスメント

佐藤 聡美*, 瀧本 哲也

国立成育医療研究センター臨床研究センター

要旨

治療後長期間を経て小児がん経験者にみられる遅発性の影響として、種々の身体的な問題や心理社会的問題に加えて、認知機能障害が注目されている。小児の脳は発達の上にあるため、化学療法などの治療によって認知機能への影響が出やすい。脳腫瘍では広範囲の認知機能が障害され得るが、頭蓋非照射のALL症例であっても、注意 (attention)、情報処理速度 (processing speed)、記憶 (memory、特に作動記憶 working memory) などの知的機能に低下がみられることがある。ただし、知能低下や学習障害は一見して明らかなほど著しくはない例が多く、それゆえに問題であるともいえる。したがって、小児がん患児に知能検査を積極的に実施して、その子ごとの認知機能障害のパターンを明らかにしたうえで対処法を決定するとともに、本人や親だけでなく、医師、看護師、教師と情報を共有することが重要である。そのうえで、その子の認知機能異常に応じた対応を退院後の個別の指導計画等に反映させ、復学後の学習環境の調整をはじめとする生活支援を、多職種が協働して実施していく必要がある。さらに今後は、心理学的な前向き研究を小児がん治療のプロトコルスタディに組み込んで、本邦での小児がん経験者の心理的合併症の実態を解明するとともに、より総合的な支援のあり方を模索していく必要がある。

キーワード：小児がん、認知機能、教育支援、考える力 (知能)

Key words: childhood cancer, neurocognitive function, special education, intellectual quotient (IQ)

日本では毎年2,000人から2,500人の子どもががんに罹患するが、近年では多くの子どもたちに長期生存が期待できるようになってきた。長い生命予後をもつ小児においては、小児がんを克服してからの生活における困難が課題となる。治療後長期間を経て小児がん経験者にみられる遅発性の影響 (late effects) として、種々の身体的な問題に加えて、近年では心理的な問題が注目されている¹⁾。後者はさらに、いじめや post-traumatic stress syndrome のような心理社会的 (psychosocial) な問題と、記憶力などの認知機能の (neurocognitive) 問題とに細分される²⁾。これは例えば、小児がんの子どもが退院した後、原籍校の勉強についていけず、学業不振から不登校などの社会的な問題を生じた場合、それは単に長期の欠席の影響、あるいは本人の気持ちや意欲、周囲の無理解などの問題だけではなく、その背後にある認知機能障害が注目されるようになってきたことを示している。このような傾向を反映して International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group の小児がん経験者に対するサーベイランスの項目にも、性腺機能不全や成長ホルモン分泌不全などの身体的な問題とならんで、認知機能の障害があげられている³⁾。

以上のような背景のもとで、小児がん経験者に対する心

理アセスメントや、認知心理学的介入あるいは教育支援は近年重要性を増しつつある。本稿では、小児がん経験者にみられる認知機能障害について概観し、その評価や対処のあり方について述べる。

I 小児がんに伴う認知機能障害

小児がんが成人のがんと大きく異なる点の一つは、小児の脳は発達の上にあるため、種々の要因によって認知機能への影響が出やすいことである⁴⁾。小児がんの子どもにみられる認知機能障害の原因として、原疾患のほか、放射線療法 (特に頭蓋照射)、化学療法、外科療法、造血幹細胞移植など、小児がんに用いられる治療があげられる⁵⁾。疾患の性格上、脳腫瘍では多くの因子が関与して広範囲の認知機能の指標が低下し得ることが知られている^{6,7)}が、近年では特にステロイドやメソトレキセート (MTX) などの化学療法剤による認知機能への影響が注目されている。これに伴い、これらの薬剤が多用される代表的疾患であり、脳腫瘍とならんで小児に最も多い疾患でもある急性リンパ性白血病 (ALL) において、認知機能障害に関する報告が増加してきた⁸⁻¹¹⁾。報告によって詳細には差があるものの、頭蓋予防照射を実施しなかった ALL 症例について、①知能は低下しないか、したとしても軽度、②認知機能では特に注意 (attention)、情報処理速度 (processing speed)、記憶 (memory、特に作動記憶 working memory) などが障害され

2013年6月27日受付, 2013年6月27日受理

* 別刷請求先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター臨床研究センター 佐藤聡美

E-mail: funaki-s@ncchd.go.jp

やすい, ③学習障害(算数や読解力など)がみられることがあるが著しいものではない, 等の点において概ね一致している。ここで述べた注意とは, 環境のある特定の様子に選択的に集中して他のものを無視する能力, 情報処理速度とは認知的処理を流暢に実施する能力, また作動記憶とは, 何か精神的な作業を行いながら一時的に情報を保存する働きである。

ステロイドによる気分や行動への影響はよく知られているが, 学習や記憶を司る海馬はステロイドに敏感である¹²⁾ことから, 認知機能への影響も懸念される。プレドニゾンよりもデキサメタゾンの方が, 影響が大きいことを示唆する報告もみられる¹³⁾。また, MTXの中枢神経毒性についてはミエリン代謝に対する影響(脱髄)をはじめとする種々の機序が知られている¹⁴⁾が, 成長期の小児にあっては髄鞘化に対する影響も大きいと思われる。すなわち, 多くの軸索は生後1歳頃に髄鞘化を終了するのに対し, 高次脳機能を支える前頭葉の髄鞘化は青年期が終了するまで続く¹⁵⁾。それゆえ注意や作動記憶など前頭葉が関係する認知能力は, 治療の影響を受けやすい。また髄鞘化の障害や脱髄が生じると情報処理速度が低下し, 認知の処理が緩慢になり, その結果として頭の中で情報がまとまりにくくなる(disorganization)¹⁶⁾。

この他の化学療法剤では, シタラピンは小脳にも作用することから, 認知機能に影響を及ぼす可能性があり, その大量療法が多用される急性骨髄性白血病での認知機能障害が問題となり得るが, 現在のところ報告は多くない¹⁷⁾。また, ビンクリスチンは中枢神経への直接作用ではなく, 末梢神経障害を介して認知機能に影響し得る¹⁸⁾。

小児がん治療に伴う認知機能障害のリスク因子としては, 治療内容のほかに, 治療時年齢, 性, 治療終了からの期間, 遺伝的要因, 社会的/経済的要因などがあげられている^{4,5,9,10,16)}。男児より女児の方が認知機能への影響が大きいとする報告が多いが, その理由は明確ではない。脳の成熟過程に性差がある¹⁹⁾ためかもしれない。また, 頭蓋照射を行った後頭蓋窩腫瘍例における認知機能についてははじめの数年間は急激に, その後はゆっくりと低下すると報告されている²⁰⁾が, 脳腫瘍以外の疾患における経時的変化についてはなお不明な点が多い。治療後数年してから異常が顕著に出てくることがある一方で, 回復していく機能もあるのかもしれない。いずれにせよ, 一見して明らかほど深刻な異常がある例は少ないということが重要であると思われる。

また認知機能への影響が, MTXをはじめとする抗がん剤の代謝に関連する遺伝子の多型によって異なる可能性も示唆されている²¹⁾。このような遺伝的要因による影響の解明は, 今後の重要な課題の一つであろう。

家庭環境, 教育環境など小児がんの子どもを取り巻く支

援環境も認知機能に影響を及ぼすが, これは人為的に変えることが可能であり, 認知心理学的, あるいは教育支援の重要性を示している。以下に述べるように, 小児がんの子どもを対象として臨床心理士等が知能検査を実施し, 各指標得点の解釈を行うことは, そのための第一歩となると考えられる。

II 小児がん患者の認知機能障害の評価

小児がんに伴う認知機能障害は, CTやMRIなどの画像所見でみられる異常とは必ずしも一致せず^{22,23)}, また知能指数が社会福祉助成を受ける必要があるほど低下することはむしろ少ない²⁴⁾。すなわち, 表1に示すように, 小児がんの治療による遅発性の影響が現れた場合でも, 知能指数でみれば80から90前後の境界域に位置することが多い。社会福祉助成を受けるための判定基準となる知能指数は75あるいは70以下であるため, 小児がん経験者の認知機能における障害は「軽微」とみなされ, 社会的には何ら保障されないことになる。さらに認知機能障害のパターンや程度は個人差が大きく, 先述したように治療終了後数年かけてゆっくりと低下していくこともあるため, 自覚に乏しく, 支援を受けられないまま, 学業の達成が困難となる場合も少なくないと思われる。したがって, 知能検査を積極的に活用して, その子ごとに認知機能障害の有無を明らかにしていく必要がある。

一般に認知機能検査を実施する際には, 事前に親に①検査を受ける理由となった相談内容, ②既往歴や教育歴などの背景情報, ③家族の医学的あるいは心理的問題を含む家族歴, ④友人やきょうだいとの人間関係などを含む社会面の発達, 等について尋ねておくことが重要である²⁵⁾。これは知的能力の発揮のされ方が環境要因によって異なるため, 受検者の背景を把握しておくためである。さらに小児がんの子どもを検査する場合には, ⑤その子が受けた治療内容や, ⑥認知機能障害のリスク因子などについての知識が必要となる。すなわち, 検査者はカルテの記載内容から

表1 知能指数からみた知能の水準と知的障害の判定区分

全検査IQ(知能指数)	水準	知的障害の判定区分
101<	平均より上	
91-100	平均	
76-90	境界域	late effects
50-75	知的障害 (行政判定)	軽度
35-49		中等度
20-34		重度
0-19		最重度

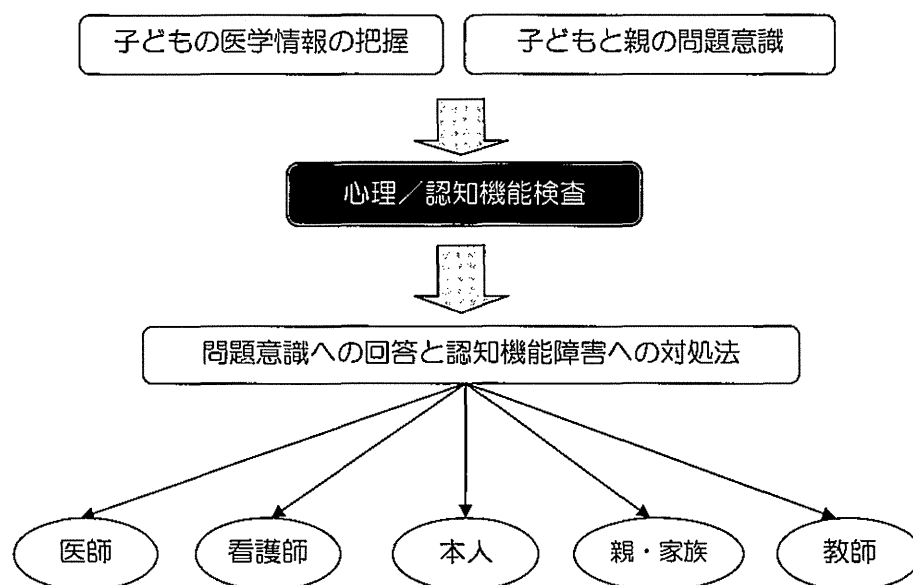


図1 認知機能の検査に基づいた多職種協働による支援

だけでなく、カンファレンスや医師との話からその子に関する医学的情報を得る一方で、子どもと親が日常生活において抱える問題意識についても把握しておかなければならない。

小児がん経験者の知能検査としてはWISC-IVが世界的にもよく用いられる。ただし、年齢や目的によっては他の検査がより適切なることもあり、複数の検査を組み合わせることもある。WISC-IVの場合は、各々「言語理解」、「知覚推理」、「ワーキングメモリー」、「処理速度」の認知領域における知的機能を表す4つの指標得点と、一般的な知能を表す合成得点である「全検査IQ」が算出される。先述したように、小児がん経験者では注意・集中力、作動記憶、処理速度（作業する早さ）に異常がみられやすいため、これらの点を念頭に置いて検査を実施する。例えば注意・集中力については、子どもが指示のはじめを聞き落さないか、雑音にすぐ注意が向いてしまわないか等について観察する。作動記憶については、指示を覚えたまま行動できるか等について注意をはらう。また作業する早さは、新しい行動の開始に時間がかかるか、テストや課題が時間内に終わるか等に注目する。

知能検査を含む認知機能検査を実施した後、検査を受ける理由となった相談内容に対する回答、および見出された認知機能障害によって生じ得る困難に対する、次項で述べるような対処法等についてフィードバックする際には、本人や親・家族だけでなく、医師、看護師、教師とも内容を共有することが重要である（図1）。また、認知機能検査実施の際に述べたような、小児がん経験者にみられやすい注意、作動記憶、処理速度の異常に関する注意点についても伝えておく。このような情報共有によって、認知機能の障

害によって予想される課題への対処法を、個別の指導計画等に反映させることができる²⁰。すなわち、学習指導要領において作成することが義務づけられている院内教育の個別の指導計画書の中に、教師が認知機能の脆弱性を補う対処法を加え、教育実践の中に生かすことが可能となる。また、そのように作成された指導計画書は、さらに復学をはじめとする退院後の生活支援全般にも活用することができる。特に、小児がんでみられる認知機能障害は治療後数年以上経過してから出現する可能性があることを踏まえ、予想される障害を早期に発見するための着眼点について子ども本人や両親はもちろん、ケアする側の全ての人に伝えることによって多職種が協働して支援する体制を構築することが大切である。

III 認知機能障害への対処

これまで述べたような認知機能検査の結果から知的機能のプロフィールを読み解くことで、教育や生活行動に取り入れられる対処法を提言することが可能となる（表2）。WISC-IVを例にとると、知能は先述したように言語理解、知覚推理、ワーキングメモリー、処理速度の指標によって操作的に定義され、それらを用いて全検査IQを算出する。これがいわゆる知能指数と呼ばれるものである。

個々の指標のうち「言語理解」の得点が低い場合には、推理・思考力、あるいは結晶性能力の低下が懸念される。前者が低下すると、他の人々がすでに共有している思考様式を推測し、自分の取るべき行動を決定するのが苦手になる。このような例に対しては、退院や復学が見通せた時点で、予め暗黙の社会ルールや常識を教えていくよう親にガ

表2 ALL, 脳腫瘍における WISC-IV の各指標の異常とそれに対する対処法の例

WISC-IV 指標	知的機能	ALL	脳腫瘍	対処法の例
言語理解	推理・思考力	?	○	予め暗黙のルールや常識を教える
	結晶性能力	○	○	各教科の補習を行う
知覚推理	視空間能力	?	○(視神経腫など)	形の認知ではなく色で分類させる
	流動性能力	○	○	イメージや直観の指示を避け、言葉で考えさせる
ワーキングメモリー	作動記憶	○	○	口頭指示を書き取らせる
	注意・集中力	○	○	課題を短時間で切り替える 緊張と弛緩のリズムを教える
処理速度	プランニング	?	○	家族全員が見るカレンダーに計画を書く
	動機づけ	?	?	— (報告なし)
	筆記技能	○	○	マス目の大きなノートを使う 代筆や複写, プリントを多用する

○: 異常がみられることが多い能力

イダンスを行うことが重要である。また結晶性能力は、知識を積み上げていく能力であるため、入院により学校の長期欠席を余儀なくされれば、低くなるのはむしろ当然であるともいえる。それゆえ、小児がんの子どもに積極的に院内教育を受けさせ、知識の積み上げを継続させることが重要になってくる。医師や看護師が積極的に、子どもが治療の合間に授業を受けられるようにスケジュールを調整することも、結晶性能力の低下を防ぐ一助となるであろう。

また、「知覚推理」の得点が低い、特に視空間能力のうち「形の認知」が低下している場合には、部屋が散らかっていたり、学校の机の中が乱雑になっていたりと多い。このような子どもには、モノを形ではなく、色で分類するよう対処法を教えるのが有効である。例えば、算数で使うものには青いシールを貼り、青いシールが貼られたものでまとめて片づける等の工夫を行う。一方、「知覚推理」の得点が低いにもかかわらず、視空間能力の低下が認められない場合には、流動性能力の低下が考えられる。その結果、ヒントの言葉から課題のものをイメージすることが苦手になる。これに対しては、言語で具体的に考えさせる方法で代替することが効果的である。

「ワーキングメモリー」の得点が低いと、話を聞く力、あるいは注意・集中力の低下が懸念される。その結果として、子どもは同じことを何度も聞いてくることが多い。作動記憶が弱くなると、長い語句を聞いてそれを数秒間頭の中に保持しながら、作業を同時進行させるのが苦手になる。つまり、「ながら」作業が難しくなる。このような場合には、子どもには家でも学校でも口頭の指示を書き取らせ、「聴写」するように工夫することが大切である。楽しく「聴写」を行うには、ビンゴゲームやクロスワードパズルを口頭で行うことも有効であろう。一方、話を聞く力は保持されるが、注意や集中力に欠ける子どももいる。このよ

うな子は、聞いている話の量が作動記憶の容量を越えてしまうと、頭の中が真っ白になり、集中力が切れてしまう(ゾーンアウト)。こうなると、もはや短い語句であっても集中して聞き取ることができなくなり、自分が発言する量も少なく、表現も乏しくなるため、話すことが苦手になっている場合がある。ところが周囲の大人はそれに気づかず、「物静かで良い子」だとみなしてしまうことさえある。ゾーンアウトがある子どもには、授業や宿題の課題を短時間で切り替えることが有効である。すなわち、課題の短時間の切り替えにより、子どもに緊張と弛緩のリズムを教えていくのである。また、課題を指示するとき「一度しか言わないよ」と聞き返せないルールにすることで集中力を養う。それでも低学年の子どもなどで集中力が途切れる場合には、課題の回答を立ったり座ったりで表示させることも助けになる。

また「処理速度」の得点が低い子どもは、情報の全体像が把握できず、計画を立てて行動することに困難を覚える例が多いほか、筆記技能の点で問題が生じやすい。このような場合には、家族全員が見るカレンダー等に計画を書いておく、学校でマス目の大きなノートを使う、代筆や複写を依頼する、プリントを多用するなどの対処法が可能である。ただし、ピンクリスチンなど末梢神経に影響する化学療法の影響で鉛筆が持ちにくくなって筆記の速度が落ち、検査の際に得点が低くなってしまうことがあるため、処理速度低下の結果の解釈そのものに注意が必要である。

日常生活においても、先述したような注意、作動記憶、処理速度の異常を念頭に置いて観察し、もしこれらがみられる場合には、各教科担任に相談するよう親に伝えておく。これによって例えば算数であれば、余白に筆算をしたり、指を使って計算することを許容してもらったり、国語では書く作業だけでなく、口頭による回答でも代替しても

らうなど、それぞれの症状と検査結果に対応した教育的配慮を教師に依頼することができる。また、体育は実技に参加できないことが事前に分かっているのであれば、点数係を行うなどの代替の課題をこなすことで成績をつけてもらうよう決めておく。

小児がんでみられる認知機能障害や学習障害の程度は必ずしも著しいものではない。しかし、だからこそ問題であるとも言える。また、たとえ認知機能障害が生じて、新しい事柄を学習する能力は脆弱になるが、治療前に獲得していた能力が喪失されるわけではないことが多い²⁷⁾ため、すでに習得した機能を有効に活用した教育支援を行うことが大切になってくる。このような点に留意しつつ学習環境を調整し、小児がんの治療を経験したことが不利になることがないように、学業を達成する支援を実施していくことが大切である。

IV 結語

心理学領域からみた小児がん経験者の長期フォローアップの課題は、心理社会的問題と認知機能障害に分けることができる。しかし、種々の心理社会的な問題の背後に認知機能の異常が存在する可能性があるという意味において、両者は関連していることも多い。日本ではこれまで、これら二つの領域の区分は必ずしも明確ではなく、このような状況が子どもたちの治療後の復学に影響を及ぼしてきた可能性も否定できない。今後は本邦においても、心理学的な前向き研究を小児がん治療のプロトコルスタディに組み込んで、小児がん経験者の認知機能障害を含む心理的合併症の実態を解明していく必要があると考えられる²⁸⁾。

本稿では、認知機能検査に基づいて、子どもたちの考える力(知能)に応じた教育支援を実施することによって更なる知的な能力の伸びを目指し、QOLの向上を図るための対処について述べた。しかしながら、認知機能障害は学習だけでなく、将来の就職や結婚、独立生活にも影響を及ぼし得る²⁹⁾。したがって、今後の課題として、認知機能障害をもつ小児がん経験者へのより総合的な支援のあり方を模索していく必要があると考えられる。

文 献

- Hudson M, Ness KK, Gurney JG, et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *J Am Med Assoc*, 309: 2371-2381, 2013.
- Freyer DR: Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *J Clin Oncol*, 28: 4810-4818, 2010.
- Kremer LCM, Mulder RL, Oeffinger KC, et al: A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: A report from the international late effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer*, 60: 543-549, 2013.
- Anderson FS, Kunin-Batson AS: Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatr Blood Cancer*, 52: 159-164, 2009.
- Nathan PC, Patel SK, Dilley K, et al: Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161: 798-806, 2007.
- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, et al: Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*, 5: 399-408, 2004.
- Robinson KE, Kuttesch J, Champion JE, et al: A quantitative meta-analysis of neurocognitive sequelae in survivors of pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*, 55: 525-531, 2010.
- Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, et al: A meta-analysis of neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 49: 65-73, 2007.
- Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LX, et al: A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 51: 99-104, 2008.
- Buizer AI, Sonnevle LMJ, Veerman AJP: Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: A critical review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*, 52: 447-454, 2009.
- Temming P, Jenney MEM: The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Aich Dis Child*, 95: 936-940, 2010.
- Sapolsky RM: A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*, 5: 1228-1232, 1985.
- Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, et al: Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*, 22: 206-213, 2000.
- Vezmar S, Becker A, Bode U, et al: Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy*, 49: 92-104, 2003.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM: Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol*, 54: 241-257, 2000.
- Moore BD III: Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol*, 30: 51-63, 2005.
- Leung W, Hudson MM, Strickland DK, et al: Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 18: 3273-3279, 2000.
- Hockenberry M, Krull K, Moore K, et al: Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 29: 535-539, 2007.

- 19) De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, et al: Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex*, 11: 552-557, 2001.
- 20) Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, et al: Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol*, 22: 706-7013, 2004.
- 21) Krull KR, Bhojwani D, Conklin HM, et al: Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 31: 2182-2188, 2013.
- 22) Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, et al: Long-Term Cognitive Outcome, Brain Computed Tomography Scan, and Magnetic Resonance Imaging in Children Cured for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*, 95: 2562-2570, 2002.
- 23) Kingma A, Van Dommelen RI, Mooyaart EL, et al: Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *J Pediatr*, 139: 413-420, 2001.
- 24) 佐藤(船木)聡美, 瀧本哲也, 藤本純一郎: 小児がんの子どもたちの認知機能の変化. *小児科診療*, 75: 2175-2178, 2012.
- 25) Lichtenberger EO, Mather N, Kaufman NL, et al (上野一彦, 染木史緒 監訳): *エッセンシャルズ 心理アセスメントレポートの書き方*. 日本文化科学社, 東京, 2008.
- 26) 船木聡美: 小児がんの子どもたちへの教育支援システムの構築. *小児保健研究*, 70: 467-471, 2011.
- 27) Mabbott DJ, Spiegler BJ, Greenberg ML, et al: Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation. *J Clin Oncol*, 23: 2256-2263, 2005.
- 28) Armstrong FD, Reaman GH: Psychological research in childhood cancer: The Children's Oncology Group Perspective. *J Pediatr Psychol*, 30: 89-97, 2005.
- 29) Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, et al: Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst*, 102: 881-893, 2010.

ORIGINAL ARTICLE

A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced-intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation: a single-center study

Yuko Watanabe¹, Yoji Sasahara¹, Miki Satoh¹, Chung Yeng Looi¹, Saori Katayama¹, Tasuku Suzuki¹, Nobu Suzuki¹, Meri Ouchi¹, Satoshi Horino¹, Kunihiko Moriya¹, Yuka Nanjyo¹, Masaei Onuma¹, Hiroshi Kitazawa¹, Masahiro Irie¹, Hidetaka Niizuma¹, Toru Uchiyama¹, Takeshi Rikiishi¹, Satoru Kumaki¹, Masayoshi Minegishi², Taizo Wada³, Akihiro Yachie³, Shigeru Tsuchiya¹, Shigeo Kure¹

¹Department of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi; ²Division of Blood Transfusion, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi; ³Department of Pediatrics, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Ishikawa, Japan

Abstract

Background: Epstein–Barr virus (EBV)-infected T or NK cells cause chronic active EBV infection (CAEBV). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is curative treatment for CAEBV patients. However, chemotherapy prior to HSCT and optimal conditioning regimen for allogeneic HSCT are still controversial. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed five patients with CAEBV treated with reduced-intensity conditioning (RIC) consisted of fludarabine, cyclophosphamide, and low-dose total-body irradiation followed by allogeneic bone marrow transplantation in a single institute. Only one of five patients received chemotherapy prior to transplantation. We analyzed EBV-infected cells in a patient whose EBV load increased after HSCT by T-cell repertoire assay, separation of T-cell subpopulations, *in situ* hybridization and microsatellite analysis. **Results:** All five patients achieved engraftment, complete chimera, and eradication of EBV load. All patients have been alive without any serious regimen-related toxicity for more than 16 months following HSCT. However, one patient transplanted from HLA-matched sibling donor developed clonal proliferation of CD4+ V β 3+ T cells caused by monoclonal EBV infection on day 99 after transplantation. Further analysis revealed that the CD4+ V β 3+ T cells selectively harbored EBV genome, and these infected cells were derived from donor T cells. **Conclusions:** Allogeneic HSCT with RIC is a safe and effective treatment for better overall survival and less regimen-related toxicity in patients with CAEBV. Our first pediatric case reported in the literature suggests that we should consider the possibility of persistent EBV infection in donor T cells as well as the relapse in recipient cells if EBV load increases after allogeneic HSCT.

Key words chronic active Epstein–Barr virus infection; reduced-intensity conditioning; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; T-cell receptor repertoire analysis; microsatellite analysis

Correspondence: Yoji Sasahara, MD, PhD, Department of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan. Tel: +81 22 717 7287; Fax: +81 22 717 7290; e-mail: ysasahara@med.tohoku.ac.jp

Accepted for publication 29 May 2013

doi:10.1111/ejh.12151

Epstein–Barr virus (EBV) is a herpesvirus infecting more than 90% of human population. EBV usually infects B cells and rarely targets T or NK cells, which is responsible for chronic active EBV infection (CAEBV) (1, 2). CAEBV is prevalent in eastern Asian countries, and the guideline for diagnosing CAEBV was proposed by Japanese Association for Research on EBV and Related Diseases (3). Clinical manifestations of CAEBV resemble recurrent or

persistent infectious mononucleosis exhibiting fever, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly with high antibody titers to viral capsid antigens, early antigens, and low titers to EBV-associated nuclear antigens. Demonstration of persistent EBV load more than $1 \times 10^{2.5}$ copies/ μ g DNA by quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) in T or NK cells is included in the guideline for diagnosing CAEBV.

Long-term prognosis in patients with CAEBV is not optimistic (4). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative therapy for patients with CAEBV, and patients undergoing allogeneic HSCT in stable clinical conditions have better prognosis (5). However, high incidence of complications and regimen-related toxicity (RRT) remain to be improved (6, 7). It is also still controversial whether chemotherapy prior to HSCT to reduce EBV load improves the overall outcome (8).

In this study, we reported five patients with CAEBV who were successfully treated with reduced-intensity conditioning (RIC) regimen consisted of fludarabine, cyclophosphamide, and low-dose total-body radiation (TBI) followed by allogeneic bone marrow transplantation. In one patient, EBV load increased again after eradication of EBV and cytogenetic and molecular analyses revealed that EBV infected to donor CD4+ V β 3+ T cells.

Patients and methods

Patients

We diagnosed five patients as CAEBV according to the proposed guideline that we summarized in Table 1 (3). Disease onset, EBV-infected cells, EBV loads, clinical manifestations before allogeneic HSCT, therapy before HSCT, and EBV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) are summarized in Table 2. EBV clonalities determined by Southern blot analysis with a terminal repeat probe were monoclonal in all patients.

This study was approved by the Ethical Committee of Human Research in Tohoku University Graduate School of Medicine and was in accordance with Helsinki Declaration of 1975. Peripheral blood (PB) samples were obtained with written informed consent from the patients and their parents.

RIC regimen

As shown in Table 2, we selected RIC as a conditioning regimen for CAEBV consisted of fludarabine (Flu: 30 mg/m²/d for 4 or 5 d), cyclophosphamide (CY: 750–820 mg/m²/d or 30 mg/kg/d for 4 d or 60 mg/kg/d for 2 d), and low-dose TBI (3 Gy in one fraction or 4 Gy divided into two fractions in a day) as described previously (9, 10). We first selected minimal dose of cyclophosphamide (CY) to achieve engraftment and reduce the risk of RRT, and we had to perform

rapid tapering of immunosuppressive agents to overcome prolonged mixed chimera. We next selected optimal doses of CY to achieve complete chimera according to the patient's clinical condition.

Determination of EBV-infected cells and quantification of EBV load

To determine which population of lymphocytes was infected by EBV, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were fractionated into CD4+, CD8+, CD19+, and CD56+ cells by immunomagnetic beads (IMag) method. To quantify EBV viral load, quantitative real-time PCR assay was performed as described (11).

T-cell receptor repertoire assay, separation of T lymphocyte subpopulations, and *in situ* hybridization

Fluorescence-activated cell sorter (FACS) analysis of T-cell receptor (TCR) V β repertoire and *in situ* hybridization (ISH) for EBV-encoded small RNA1 (EBER-1) were performed according to a previous report (12). Separation of T lymphocyte subpopulations from PBMCs by IMag method was performed as described in Fig. 2A.

Analysis of EBV-specific CTLs

To quantify EBV-specific CTLs, PBMCs were stained with phycoerythrin (PE)-labeled human leukocyte antigen (HLA)-A 2401-restricted major histocompatibility (MHC) complex and EBV-peptide tetramers according to the manufacture's instruction, followed by FACS analysis (13).

Microsatellite analysis

DNA microsatellite analysis in patient 2 was performed at D10S2325, D11S488, and D12S391 loci (HLA laboratory, Kyoto, Japan), as described previously (14).

Results

Excellent outcome in five patients with CAEBV treated with RIC and allogeneic BMT

Allogeneic bone marrow transplantations with RIC were performed in five patients with CAEBV. Regimens of bone

Table 1 Brief summary of proposed guidelines for diagnosing CAEBV (3)

- (1) Persistent or recurrent infectious mononucleosis (1M)-like symptom.
- (2) Unusual pattern of anti-EBV antibodies with raised antiviral capsid antigen (VCA) and anti-early antigen (EA) and/or detection of EBV genomes in affected tissues, including the peripheral blood.
- (3) Chronic illness that cannot be explained by other known disease process at diagnosis

Supplemental findings and recommended specific laboratory tests are described by Okano M *et al.* (3).