



図5 厚生労働省支援事業 Hope Tree のホームページ (<http://www.hope-tree.jp/>)
子どもの気持ちについてや、病状説明等で悩んだ際の対応など、具体的な手法が掲載されている。

幼い子どもにとって大きな存在である母親が病気になることは、患者自身の「母親」というアイデンティティーにも大きく影響する。それまでできていた事がしばらくできなくなったり、治療の影響などで精神状態が不安定になり、いつもとは違う態度を子どもにとったり、家族に迷惑をかけていると自身を責めてしまうこともある。

医療者は患者の訴えを傾聴し、患者が母親としても頑張っていることに共感する態度を示すことが大切だ。病気をカミングアウトするタイミングや、傷を見せるタイミングについては、個々の子供の性格や家族関係によってさまざまであるが、こそこそせずになるべく早期からのカミングアウトを支援する。

確かに病気のことを聞いた子どもはショックを受けるだろうが、その後のフォローが大切で、たとえば子どもと一緒に母親へのプレゼント作りを行い、遊びを通しての感情表現を促したり、同時に母の思いを子どもに伝えることで、親子間では直接表現できない親子の愛情を再確認できる。

近年では、このような癌の母親と子供の関係性を支援する情報提供が充実しており、チャイルドケア専門職のいない施設でも母子関係の介入が容易になってきた(図5)。

また終末期の母親の場合、その状況での子ども支援は非常に重要であるが、専門的知識の少ない医師や看護師が子どもの心ケアを行うことは困難極まりない。何と声をかけてよいかわからないことも多いと思うが、母親が一生懸命闘病してきたこと、母親が誰よりもその子を大切に思っていたということを伝え、大切な人を亡くす体験をする子どもたちが少しでも後悔のない別れができるよう、またその子どもが今後成長していく中で、母親の死がネガティブなものだけでなく、心に何かが残るようなサポートを、チームで行っていくことが大切だ。

5. 就労に関する問題

日本の全癌罹患者数のうち、20歳から69歳までが46.8%を占め、約半数が就労可能年齢で罹患している。このような働き世代のサバイバーへの就労支援が近年注目されはじめている。

若年性乳癌患者にとっても、就労の問題は単に経済的基盤を得るだけでなく、社会的関係性や、個人の自己実現にも影響する、重要な課題である。しかしながら社会人としてキャリアを積み上げる初期の段階で癌に罹患することは、より困難な経験をもたらしていることが推測される。

著者らが厚生労働省科学研究費補助金によるがん臨床研究としておこなった「がんサバイバーシップ—治療と職業生活の両立に向けたがん拠点病院における介入モデルの検討と医療経済などを用いたアウトカム評価—（山内班）」の一環で検証した若年性乳癌患者へのアンケートによると、全体の約80%が乳癌診断時に何らかの就労をしており、そのうち乳癌治療中に休職した者は73.8%であった。仕事を続けるための支えとして、「職場の制度の活用」、「上司、同僚の理解と協力」、「就労に関する情報提供」という返答が得られた。

癌と就労の問題に関心を持つ医療者は多いものの、十分な現場での拾い上げや支援ができていないのが現状である。その原因の1つとして、支援したくても「就労に関する知識がない」ことがあげられる。近年では癌と就労に関する勉強会やロールプレイが定期的に開催されており、われわれ医療者も就労に関する知識を学べるチャンスが増えてきた。若年性乳癌に限らず、働き盛りの疾患である乳癌の診療を行う医療者として、最低限の知識を有することはサバイバーシップ支援の一助として非常に重要であると考える。

おわりに

以上のように、若年性乳癌患者のサバイバーシップの問題は多岐にわたり、そのほとんどは診療科のなかで完結する問題ではない。また医学研究では解決できない問題もあり、心理学や社会学、経済学など、他領域の研究者との連携も必要である。医療の現場では、患者ごとに異なる、それぞれの患者のニーズを見極め、適切な連携、情報提供のもとに、患者の自己決定を支援することが重要である。

文 献

- 1) International agency for research on cancer : GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (accessed 2014-09-22)
- 2) Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, et al : Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer* 2013 DOI:10.1007/s12282-013-0466-2
- 3) Partridge AH, Gelber S, Peppercom J, et al : Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 22 : 4174-4183, 2004
- 4) Debono DJ, Kohnke JM, Helft PR : Addressing Fertility in Patients With Advanced Cancer : How the Quality Oncology Practice Initiative Standards and ASCO Guidelines Facilitate Ethical Communication. *J Oncol Pract* 5 : 298-300, 2009
- 5) Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al : Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 47 : 545-549, 2008
- 6) Rosenberg L, Thalib L, Adami HO, et al : Childbirth and breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 111 : 772-776, 2004
- 7) Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al : Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 100 : 465-469, 2004
- 8) Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al : Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 98 : 1131-1140, 2003
- 9) Davies C, Pan H, Godwin J, et al : Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381 : 805-816, 2013
- 10) Gray RG, Rea D, Handley K, et al : aTTom : Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus

- stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. ASCO Meeting Abstracts 31 : 5, 2013
- 11) Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K : Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer : a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26 : 2630-2635, 2008
 - 12) Turner NH, Partridge A, Sanna G, et al : Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients : the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* 24 : 2224-2235, 2013
 - 13) Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al : Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer : An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). ASCO Meeting Abstracts 32 : LBA505, 2014
 - 14) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al : Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364 : 1405-1410, 2004
 - 15) Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al : Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. *Ann Med* 43 : 437-450, 2011
 - 16) Leining MG, Gelber S, Rosenberg R, et al : Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol* 17 : 1777-1782, 2006
 - 17) Dow KH, Lafferty P : Quality of life, survivorship, and psychosocial adjustment of young women with breast cancer after breast-conserving surgery and radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 27 : 1555-1564, 2000
 - 18) Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, et al : Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients : prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 43 : 183-190, 1997
 - 19) Tham YL, Sexton K, Weiss H, et al : The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 30 : 126-132, 2007
 - 20) Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al : Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 113 : 315-320, 2009
 - 21) Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., et al : Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 362 : 2053-2065, 2010
 - 22) Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, et al : Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 24 : 675-680, 2006
 - 23) Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al : Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy : final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer* 47 : 683-689, 2011
 - 24) Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al : Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer : 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 9 : 840-849, 2008
 - 25) Ford D, Easton DF, Stratton M, et al : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62 : 676-689, 1998
 - 26) Tereschenko IV, Basham VM, Ponder BA, et al : BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer. *Hum Mutat* 19 : 184, 2002
 - 27) Nakamura S, Takahashi M, Tozaki M, et al : Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer* 2013 DOI:10.1007/s12282-013-0503-1
 - 28) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al : Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72 : 1117-1130, 2003
 - 29) Figueiredo JC, Brooks JD, Conti DV, et al : Risk of contralateral breast cancer associated with common variants in BRCA1 and BRCA2 : potential modifying effect of BRCA1/BRCA2 mutation carrier status. *Breast Cancer Res Treat* 127 : 819-829, 2011
 - 30) Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al : Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 27 : 5887-5892, 2009
 - 31) Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al : Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations : retrospective analysis. *BMJ* 348 : g226, 2014
 - 32) Evans DG, Ingham SL, Baildam A, et al : Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 140 : 135-142, 2013
 - 33) Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ : Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of

- breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 102 : 401-409, 2010
- 34) Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al : Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32 : 1547-1553, 2014
- 35) 佐伯 俊, 山脇 成 : 乳がん患者とその家族への精神面でのケア. *臨床看護* 29 : 1051-1057, 2003
- 36) Takahashi M, Ohno S, Inoue H, et al : Impact of breast cancer diagnosis and treatment on women's sexuality : a survey of Japanese patients. *Psychooncology* 17 : 901-907, 2008
- 37) Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al : Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 15 : 579-594, 2006
- 38) Jankowska M : Sexual functioning in young women in the context of breast cancer treatment. *Rep Pract Oncol Radiother* 18 : 193-200, 2013
-

日常診療に 役立つ トピックス

若年乳癌患者の妊孕性に関する支援

清水千佳子

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 外来・病棟医長

若年乳癌と妊孕性に関する支援

日本乳癌学会のデータベースの集計によると、2004年から2009年に登録された乳癌患者(n = 109,617)のうち35歳未満の若年乳癌患者は2.7%、40歳未満では7.6%であり、乳癌患者全体に占める割合は少ない¹⁾。若年乳癌がひとつの研究領域として認識されるようになったのはごく最近で、2012年にダブリンで若年乳癌をテーマにした初めての国際学会「Breast Cancer in Young Women」が開催された。それに先立ってEuropean Society of Breast Cancer Specialistsは若年乳癌患者のマネジメントに関するガイドラインを発表している²⁾。

乳癌領域において、初期治療後のサバイバーシップに焦点が当た

るようになったのは2000年以降であり、早期発見の増加、薬物療法の進歩によるがんの予後の向上、治療の個別化という流れが背景にあると考えられる。一般に若年は予後不良因子であるため、より積極的な薬物療法が行われるが、治療の後遺症のなかでも不妊は治療後のQOLを著しく阻害することが知られており³⁾、ここに妊孕性に関する自己決定の支援や妊孕性保持のニーズが生じる。

本稿では、挙児希望を有する若年乳癌患者の妊孕性に関する国内外での取り組みの現状と支援のあり方について俯瞰する。

挙児希望に関する問診と情報提供

2006年にWoodroofらによりOncofertility(がん・生殖医療)の

概念が提唱され、American Society of Clinical Oncology (ASCO) が「がん患者の妊孕性保持に関するガイドライン」を発表した。ASCOのガイドラインも、先述のEuropean Society of Breast Cancer Specialistsも「いかなるがん患者にも、いかなる治療の前にも、妊娠や避妊に関するカウンセリングを行う」ことを推奨している。また米国National Comprehensive Cancer Network (NCCN)も、2014年1月に「Adolescent and Young Adult Oncology」のガイドラインを公表、年齢相応の情報提供、社会心理的アセスメント、遺伝性腫瘍に関するアセスメントとともに、妊孕性に関する情報提供と支援を、まず実践すべき項目として挙げている。

ASCOのQuality Oncology Practice Initiative (<http://qopi>.)

asco.org/program.html)では「生殖年齢にある患者には化学療法前に不妊のリスクについて話しあうこと」、「妊孕性保持の方法について話し合う、もしくは(生殖)専門家を紹介すること」を品質評価指標としている。再発リスクが高い場合や転移乳癌の場合、妊孕性に関する話し合いをするのが困難に感じられるが、妊娠・出産に関する意思決定は非常に個人的なものであり、医療者の推量・価値観によって、患者自身がその問題を検討する機会を奪ってはならないとの考え方が背景にある⁴⁾。

一方、乳癌患者の妊孕性保持の方法は、基本的に遺伝学的な親子を前提としていることに留意したい。提供胚や提供卵子、代理出産による出産が可能な国もあるが、日本産婦人科学会では、卵子提供・胚提供による生殖医療を認めていない。したがって妊孕性保持にあたって、女性の妊孕能にはもともと限界があることは心得ておく必要がある。原始卵胞の数は年齢とともにその個数は減少し、またその質も落ちて、閉経前であっても生殖能は年齢とともに低下する。一般に30歳代の女性の自然妊娠率は25%、40歳を超えると12%程度とされる。また高年齢(35歳以上)での妊娠・出産はそれ自体、自然流産や染色体異常、妊娠高血圧症候群をはじめとした合併症妊娠など、産科的リスクを伴う。乳癌治療医も、このような一般的な産科的知識をもち、生殖医療医へのコンサルテーション前に患者と話し合うべきである。なお、養子縁組制度を利用する可能性もあるが、本稿の本題から外れ

るため扱わない。

妊孕性保持の方法

1. 受精卵(胚)凍結保存

受精卵凍結保存と融解胚移植は生殖医療でも、技術的に最も確立した方法であり、既婚者に対する第一選択となる。日本産婦人科学会の2010年度の年次報告によると、移植あたりの妊娠率は33.7%、移植あたりの生児獲得率は22.4%となっている(<http://www.jsog.or.jp/activity/report.html>)⁵⁾が、生児獲得率は年齢依存性に低くなり、45歳以上だと1%程度となる⁶⁾。卵子獲得のためには排卵誘発がほぼ必須であり、抗がん剤治療を要する患者の場合とがん治療開始までの時間の制約や、ホルモン受容体陽性乳癌の場合の排卵誘発剤による一過性の血中エストラジオール上昇の安全性などの問題がある。小規模なランダム化比較試験で、レトロゾールによる排卵誘発法は比較的血中のエストラジオール濃度に影響しにくい方法としてもエビデンスがある⁶⁾。

2. 未受精卵凍結保存

未婚女性において妊孕性保持の選択肢となり得る。いまだ研究段階ではあるが、凍結技術の改善と融解後の顕微授精により、広く臨床応用される技術となっている。しかし、先述の日本産婦人科学会の2010年度の年次報告によると、凍結融解未受精卵を用いた治療成績は、移植あたりの妊娠率19.8%、移植あたりの生児獲得率9.9%と、受精卵凍結保存と比較

して劣る。

3. 卵巣組織凍結保存

卵巣組織凍結は腹腔鏡を利用して、卵巣組織の一部または全部を凍結保存する手法であり、月経周期の時期と関係なく施行できることから、自然周期あるいは卵巣刺激の周期と併用することも可能である。組織凍結・移植による生児獲得の報告が認められるものの、凍結方法や移植部位など、いまだ研究段階の技術であり、国内では限られた施設において臨床研究として実施されている。

4. LH-RHアナログ

LH-RHアナログによる卵巣機能保護に関するランダム化比較試験の報告は複数あるが、その結果は一定していない⁷⁾。これらの試験には、月経再開を妊孕性の代替指標としての妥当性、観察期間が短いこと、試験間の登録された患者の年齢上限のばらつきなどの問題があり、2013年に改訂されたASCOのガイドラインでは「現時点で、卵巣機能保持におけるLH-RHアナログの有効性を示すエビデンスは不十分であり、(中略)、緊急または他の方法がないなどの極端でまねな状況下では選択肢として検討しうるが、臨床試験として投与することが望ましい」としている⁸⁾。

乳癌治療医の責任と患者の自己決定支援

乳癌治療医は、必ずしも生殖医療の知識に長じているわけではないので、妊孕性の評価や生殖補助

自己決定を支援するには、がん・生殖医療に精通した多職種での支援が望ましく、本領域における医師以外の医療者の教育を充実していく必要がある。

今後の展望

国内では、日本乳癌学会患者向けガイドライン(2006)のなかで取り上げたのが嚆矢であるが、挙児希望のある乳癌患者に対して、妊孕性についての情報提供や生殖医療医へのコンサルテーションは十分に、そして系統的に行われてきたとはいいがたい。2010年に筆者らが日本乳癌学会乳腺専門医に行った調査では、再発の不安、生殖医療の紹介・照会先がないこと、診療時間の制約が、妊孕性についての情報提供の妨げとなっていることが判明した⁹⁾。また、2012年に生殖専門医に行った調査では、再発リスクが高いことあるいは不明なこと、乳癌についての知識不足、パートナー不在が、患者支援の現実的な障害として挙

げられた¹⁰⁾。

これらの調査結果から、患者・乳癌治療医・生殖医療医の三者のコミュニケーションを支援する取り組みの必要を感じ、筆者らは厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略事業「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」(H24-3次がん一般-010)において、生殖医療医と協働し、診療指針や患者への情報提供ツールの作成に取り組んできた。エビデンスに基づいた指針の発行により、乳癌治療・生殖医療それぞれの領域の医学的知見相互理解が進むものと思われ、またインターネットから直接ダウンロードできる患者用パンフレット(図1)は、患者と医療者とのコミュニケーションの円滑化、患者の意思決定、診療時間の短縮に役立つと思われる。また国内では、癌治療医と生殖医療医を結びつける初めてのネットワークとして、2012年11月に「NPO法人 日本がん・生殖医療研究会」

が発足し、専門や職種を超えた連携を推進している。

がん・生殖医療はまさに、乳癌治療と生殖医療両者の技術進歩があつて、成立したばかりの医療といえる。生殖医療技術の乳癌治療に対する安全性はほとんど確立しておらず、今後データを蓄積し、がん・生殖医療に還元していくことは必然的に求められている。

●文献

- 1) Kataoka A, et al : *Breast Cancer*, 2013 (e-pub ahead of print)
- 2) Cardoso F, et al : *Eur J Cancer* 48 : 3355-3577, 2012
- 3) Partridge AH, et al : *J Clin Oncol* 22 : 4174-4183, 2004
- 4) Debono DJ, et al : *J Oncol Practice* 5 : 298-300, 2009
- 5) <http://apps.ncccd.cdc.gov/art/Apps/NationalSummaryReport.aspx>
- 6) Oktay K, et al : *J Clin Oncol* 23 : 4347-4353, 2005
- 7) Turner NH, et al : *Ann Oncol* 24 : 2224-2235, 2013
- 8) Loren AW, et al : *J Clin Oncol* 31 : 2500-2510, 2013
- 9) Shimizu C, et al : *Breast Cancer* 20 (3) : 230-240, 2013
- 10) Shimizu C, et al : *Int J Clin Oncol*, 2014 (e-pub ahead of print)

【長期予後と成人後の医学的問題】

小児がん

清谷知賀子* 松本公一**

キーワード●晩期合併症, 長期フォローアップ, 治療サマリー, 小児がん拠点病院

はじめに

治療技術の進歩により小児がんの長期生存率は70~80%に及び、初期の小児がん経験者 (childhood cancer survivor ; CCS) 世代は40歳代に達している。米国では成人の1,000人に1人がCCSと言われ、わが国でもCCSの成人人口は着実に増加している。

多くのCCSは、日常的には大きな問題なく過ごすことができるが、米国のCCS研究¹⁾などで明らかにされたように、成人となったCCSの中には、若年成人のうちから少なからぬ慢性健康障害が認められる。がん治癒と考えられる小児がん5年生存者を対象にした調査でも、小児がん診断から30年経過すると慢性健康障害による死亡例が多い²⁾。

小児がん長期予後の改善と共に、CCSの健康管理という新たな課題への対応が必要になっている。

I 小児がん晩期合併症と 長期フォローアップ

腫瘍診断から5年以上経過後に発生ないし腫瘍診断から5年以上継続する、疾患や治療に関連する合併症を晩期合併症と言う。小児がん晩期合併症には、疾患や治療時年齢、手術、使用した抗がん剤の種類や総投与量、放射線治療

の照射野や線量など、多くの因子が関与し、またその合併症は心臓、内分泌、腎泌尿器、筋骨格系・皮膚、歯牙、神経・認知機能、性腺機能・不妊、二次がん³⁾ (表1) など多岐にわたり、身体的・社会的に生涯の支援が必要な場合もある。

晩期合併症は小児期に発症するとは限らず、内分泌障害のように小児期から成人後まで継続的治療管理が必要なものもあれば、循環器系合併症、脳血管系合併症、高血圧、脂質・糖代謝異常などのように、若年成人に発症する可能性を踏まえて予防的対応・健康管理を要するものもある。慢性健康障害は加齢により影響が増すが、壮年期以後の問題は、米国のCCSコホートも1970年以後の診断例であり、現時点ではまだほとんど情報が無い。

もしCCSに晩期合併症情報が伝えられず、適切な長期フォローアップ (以下、FU) が行われなければ、社会の前線に立つ成人期に突然健康破綻を生じて、生命を脅かす場面や仕事や家庭に大きな影響を与える場面に遭遇してしまうかもしれない。たとえばアントラサイクリン系抗がん剤による蓄積性心毒性は、激しい運動や妊娠出産などの負荷により、治療終了から10年以上経過してから突然心不全を発症することがある⁴⁾。CCSにリスク情報を還元し、晩期合併症の予防や早期介入を行えば、これらの影響を最小限にできる可能性がある。

The long-term follow-up for survivors of childhood cancer

*Chikako Kiyotani, **Kimikazu Matsumoto : Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

*国立成育医療研究センター小児がんセンター, **小児がんセンター長

表1 小児がん晩期合併症

臓器・機能	代表的なリスク因子	主な晩期合併症
内分泌	原疾患 アルキル化剤 放射線治療	成長ホルモン分泌不全・低身長 甲状腺機能低下症, 副腎機能低下症 二次性徴障害・性腺機能障害・不妊症 代謝異常・肥満, 尿崩症
心臓	アントラサイクリン系抗がん剤 放射線治療	心筋障害・心拡大・心不全 心膜炎, 不整脈, 心筋梗塞, 突然死
肺	ブスルファン ブレオマイシン 放射線治療	肺線維症・肺活量低下 低酸素血症・呼吸困難
腎臓	プラチナ製剤 イホスファミド 免疫抑制薬 (FK506, CyA) 放射線治療 手術	腎機能低下・腎不全 腎血管性高血圧 尿細管機能障害 タンパク尿・血尿・尿糖
消化管	手術・放射線治療 GVHD	下痢・イレウス 食欲不振, 栄養障害
中枢神経系	原疾患・手術 放射線治療 大量メトトレキサート・髄注	認知機能障害 白質脳症
視機能	原疾患, GVHD 放射線治療・ステロイド	視力・視野障害, 結膜炎・涙液分泌低下 白内障・緑内障
聴覚	原疾患・放射線治療 プラチナ製剤	聴力障害 (プラチナ製剤では高音域聴力障害), 耳鳴
歯牙	ブスルファン 放射線治療 年齢	形成不全, 矮小歯, 歯根形成異常, 萌出遅延, う蝕, 唾液腺障害, 歯肉炎, 顎骨発育障害
筋骨格系・皮膚	ステロイド 手術・放射線治療 GVHD	大腿骨頭壊死 骨格変形, 骨成長障害 皮疹・皮膚乾燥・白斑・関節異常
二次がん	放射線治療 エトポシド・アルキル化剤 遺伝的素因	脳腫瘍, 血液腫瘍, 固形腫瘍
心理社会的問題	すべて	学習障害, PTSD・こころの問題, 自立障害, 進学・就労困難, 結婚の問題

代表的な小児がん晩期合併症を臓器・機能別に、代表的なリスク因子と共に示したが、実際には疾患部位、抗がん剤投与量、放射線治療の線量や照射範囲、併用治療などさまざまな要素が関与するため、実際の診療情報に基づいて晩期合併症リスクを判断する必要がある。

欧米では巨額の子算を投入して、ライフサポートとしての長期FU体制を組み、診断治療情報と晩期合併症を含む臨床情報を大規模に集積すると同時に、DNAサンプルの収集も行って、遺伝学的情報を含めたリスク因子の解析を進めている。

II 小児がん治療情報 (治療サマリー) とリスク別フォローアップ

小児がんは血液腫瘍・固形腫瘍・脳腫瘍までを含む希少疾患の集合であり、それぞれで化学療法、手術、放射線、造血幹細胞移植を組み合わせた多様な集学的治療が行われている。同一疾患でも、発症時年齢により疾患バイオロジーが異なり予後や治療が大きく変わる場合や、臓器や神経・認知機能の未熟性への配慮で年齢により異なる治療戦略をとる場合、また時代背景により治療法が違う場合などがあるため、小児がん長期FUには経験者個別の治療情報の把握が欠かせない。

幼少期に治療を受けた患者は疾患・治療を把握していないことがあるが、年月が経ってから遠い過去の診療情報入手することはきわめて難しい。そのため現在小児がん治療施設では、CCS自身が疾患・治療内容を把握し、晩期合併症リスクを認識して、能動的に自己の健康管理ができるように、患者の「治療サマリー」を作成して患者・家族

に渡す動きが広がっている。現在、わが国で施設を越えて使用されているのは、患者管理による診療情報ツールである、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group ; JPLSG) 長期FU委員会作成の治療サマリーのフォーマット (図1)

治療のまとめ ~長期フォローアップのために~
JPLSG長期フォローアップ委員会 Ver. 2.5-F (09/9/19)

氏名 性別 カルテ番号 生年月日

治療施設 病棟の電話番号 担当医

診断名 原発部位 病期・リスク分類

診断日 治療開始日 治療終了日

診断時年齢 歳 治療終了時年齢 歳 終了時の本人への

発病前の基礎疾患 再発 あり なし -ありなら 再発部位

プロトコル名 治療期間 ~

治療内容 化学療法 手術 免疫療法 化学療法投与状況 予定通り 変更あり

放射線療法 造血幹細胞移植 その他 治療変更 備考

投与薬剤名	薬剤の総量	投与薬剤名	薬剤の総量	治療中非血液学的合併症 (原則JCOG/JSO Grade3以上)	Grade	合併症内容
<input type="checkbox"/> DNR	mg/m ²	<input type="checkbox"/> VGR	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 無		
<input type="checkbox"/> ADR	mg/m ²	<input type="checkbox"/> VDS	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 神経系	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> THP	mg/m ²	<input type="checkbox"/> VLB	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 呼吸器系	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> Mx	mg/m ²	<input type="checkbox"/> Ara-C	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 内分泌系	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> IDA	mg/m ²	<input type="checkbox"/> BMP	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 消化管	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> CPM	mg/m ²	<input type="checkbox"/> MTX po	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 7/14 ⁺ /免疫	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> MTX i.v.	mg/m ²	<input type="checkbox"/> VP po	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 消化管	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> VP i.v.	mg/m ²	<input type="checkbox"/> DTIC	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 肝臓	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> CDDP	mg/m ²	<input type="checkbox"/> PCZ	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 感染症	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> CBDCA	mg/m ²	<input type="checkbox"/> HU	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 骨軟骨腫瘍	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> IFO	mg/m ²	<input type="checkbox"/> SFU	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 神経	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> PSL	mg/m ²	<input type="checkbox"/> Act-D	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 視覚・聴覚	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> DEX	mg/m ²	<input type="checkbox"/> BHAC	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 耳・聴覚	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> L-aspar	g/m ²	<input type="checkbox"/> IFN	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 腎臓	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> BLM	mg/m ²	<input type="checkbox"/> その他	mg/m ²	<input type="checkbox"/> 術中損傷	<input type="checkbox"/> あり	
<input type="checkbox"/> BU	mg/m ²					
<input type="checkbox"/> ACNU	mg/m ²					
<input type="checkbox"/> 註						
<input type="checkbox"/> L-PAM	mg/m ²					

手術療法 施行 なし 手術を行った病院

手術日1 優先先 術者名

手術術式

手術上の留意点

その他治療 施行 なし 治療内容

放射線療法 (照射野の全身照射も含む) 施行 なし 期 間 ~

照射部位1 照射1 Gy 分割 方法

照射部位2 照射2 Gy 分割 方法

手術上の留意点 治療器具

治療器具の種類 施行 なし 手術内容

照射野 四種血液 四種非血液 自家 照射コース 骨髄 末梢血 閉塞血 その他

照射日 急性GVHD なし Grade II以下 Grade III以上

シンドローム あり なし 慢性GVHD なし 眼病型 全身型 その他

照射剤 CY LPAM ATO GVHD内容

TB BU その他 治療期間

VP16 FLU 発症時期

Ara-C TEPA その他 (GVHD以外の合併症)

輸血 施行 なし 最終輸血量 r-Csf投与 あり なし

HCT増進剤 あり なし -ありなら判明日 HCV検出 あり なし -ありなら判明日

輸血後感染 あり なし 内容と時期 その他の問題点

最近測定した身長 cm 体重 kg BMI 日付

記録時点で使用中の薬剤 (除免疫抑制剤)

記録時点で認められる合併症

合併症の詳細

経過観察項目	検査項目	検査項目頻度	検査項目	検査検査時期	備考/その他項目
身長					
体重					
視覚					
聴覚					
皮膚					
その他					

まとめ作成時備考

記載医師の名 電話番号 記載日

図1 JPLSG治療サマリー

JPLSG長期フォローアップ委員会作成の患者管理型診療情報ツール「治療のまとめ」。各治療施設で、診断、治療プロトコル、抗がん剤総投与量、手術、放射線治療、造血幹細胞移植などの情報が記入され、患者家族に配付されている。

のみであり、小児腫瘍医を中心に利用されている。

同委員会では長期FUの指針として、さまざまなリスク因子をまとめた5段階のFUレベルも推奨している(表2)。リスク因子の詳細は長期FUの参考資料^{5,6)}に記載されているが、たとえばアントラサイクリン系抗がん剤による心筋障害は累積投与量依存性のため、ドキソルビシン換算総投与量250mg/m²以上でFUレベルが上がり、頭蓋照射も線量によってFUレベルが違う。内分泌合併症については日本小児内分泌学会のガイドライン⁷⁾に詳しく示されている。

欧米では国ごとに異なる長期FUガイドラインを標準化するため、国際ハーモナイゼーション会議⁸⁾を開催し、さまざまな項目について順次、各国のガイドラインの比較分析ならびに文献検索とエビデンスレベル設定を行い、検診の

対象者、対象年齢、頻度、検診方法などの検討を進めている。まず、胸部照射による乳がんの検診ガイドライン⁹⁾が2013年のLancet Oncology誌に掲載された。その中では、胸部照射20Gy以上の場合には、マンモグラフィないしMRIによる毎年の検診を、25歳以上ないし照射後8年のいずれか遅いほうで開始することが強く推奨されている。心筋症検診のガイドラインも近く同誌に掲載予定であり、現在は性腺機能障害・不妊症について準備が進められている。

小児がん経験者のトランジション

小児がん長期FUを担当医や小児がん診療施設のみで担うことは事実上不可能であり、小児から成人へ、地域や診療部門の枠組みを超えた連携・移行(トランジション)が必要になる。日本小児科学会では小児がんのような長期的視

表2 FUレベル

レベル	分類	対象者	ケア提供者	頻度	評価内容
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/ 家庭医	年1回	・一般診察 ・一側臓器摘出後の場合、当該臓器の機能評価 ・予後調査が望ましい
2	経過観察群	・低リスク化学療法を受けた患者 （DOX 250mg/m ² 未満かつCY 5g/m ² 未満 かつCDDP 300mg/m ² 未満かつIFO 45g/ m ² 未満かつDex 使用歴なし）	家庭医 または 長期FU 外来	年1回	・一般診察 ・治療関連晩期合併症が疑われる場合、必要な検査を行う ・予後調査が望ましい
3	標準的 FU群	・高リスク化学療法を受けた患者 （DOX 250mg/m ² 以上、CY 5g/m ² 以上、 CDDP 300mg/m ² 以上、IFO 45g/m ² 以上、 Dex 使用歴あり） ・自家移植併用大量化学療法（放射線照射含 まず）を受けた患者 ・20Gy 未満全脳放射線照射を受けた患者 ・全脳以外の放射線照射を受けた患者	長期FU 外来	年1回	・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する検査を行う ・成人期以後もFU継続が望ましい
4	強化FU群	・20Gy 以上全脳放射線照射を受けた患者 ・同種造血細胞移植を受けた患者 ・再発治療患者 ・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 線照射含む）を受けた患者	長期FU 外来	年1回	・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する検査を行う ・成人期以後もFUが必要
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FU 外来	3～6 か月に 1回	・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する検査および治療 ・成人期以後もFUが必要
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：骨肉腫治療後の人工関節、 網膜芽腫治療後の義眼）	専門診療科 外来	必要時	・専門診療科でのFUが必要

DOX；ドキシソルピシン，CY；シクロホスファミド，CDDP；シスプラチン，IFO；イホスファミド，Dex；デキサメタゾン

治療終了後5年以上経過したCCSを対象とした，治療内容の総合的評価によるFU強度の簡易指標。晩期合併症の内容とリスクに基づいて，FUの対象者，ケア提供者，頻度，評価内容の概略を示しているが，個別の薬剤投与量に対応した基準ではなく，複合的作用や併用療法の合併症も本基準では評価できないことに注意を要する。

（JPLSG長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編：小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン。医薬ジャーナル社，大阪，2013；15-16より引用，改変）

野が必要な疾患に対し、「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」を取りまとめた。がん経験者の健康管理は成人領域でも端緒に就いたところであるが，CCSが安心して自立した社会生活を送れるようにするためには，プライマリケア医や専門医/施設とのより良い連携を模索し，小児がん領域に適した移行期医療を構築する必要がある。

移行期医療モデルとして，プライマリケア医に長期FUを依存するモデルでは，組織化されたトランジション，治療サマリー，サバイバーケアプラン，プライマリケア医の教育，FUガイドラインなどの整備が必要で，多忙なプライマリケア医では十分に把握することが困難なうえ，CCS自身にも自立と健康管理責任が求められ，FUロスにもつながりやすいと考えられる。

そのため長期FUセンターや治療施設が司令塔として患者の治療情報やリスクを把握し、プライマリケア医と密接に連携して、必要な指示や情報発信を行うセンター方式ないし共同方式モデルがより望ましい¹⁰⁾と考えられている。

EU諸国ではeHealthを視野に入れて、患者の臨床研究登録時の情報が自動入力され、長期FUガイドラインを組み込んで個別の推奨長期FUガイドが表示される「サバイバー・パスポート」のネットベースでの運用を開始した。

本邦では小児がん診療と患者家族支援のために、2013年に全国15施設の小児がん拠点病院が指定され、集約的な小児がん診療、患者・家族支援、難治小児がん対策、患者の自立支援などを含めた長期FU体制の整備、小児がん登録の整備などを開始したところである。今後はプライマリケア医を含めた組織化が必須であり、プライマリケア医・専門医に必要な情報が正確に迅速に共有化できる体制を構築する必要がある。小児がん治療施設とプライマリケア医・専門診療施設をつなぐ長期FUセンターの設立が望まれる。

■ おわりに

CCSが成人受診者に占める割合は今後ますます高まり、日常診療上の留意点の1つとなることが予想される。CCSの成人後の医学的問題に対するシームレスな取り組みは、CCSのwell-beingのためだけでなく、社会的・経済的に重要な課題の1つであると考えられる。

..... 文 献

1) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, *et al* : Chronic health conditions in adult survivors of childhood can-

cer. *N Eng J Med* 2006 ; 355 : 1572-1582.

- 2) Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, *et al* : Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer : a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2328-2338.
- 3) Ishida Y, Maeda M, Urayama KY, *et al* : Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols : a retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2014 ; 164 : 101-112.
- 4) Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, *et al* : Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3673-3680.
- 5) JPLSG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ編 : 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2013.
- 6) Children's Oncology Group : Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. ver.4.0, October 2013. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf
- 7) 日本小児内分泌学会 CCS 委員会 : 小児がん経験者 (CCS) のための内分泌フォローアップガイド. <http://jspe.umin.jp/medical/files/CCS%20follow-up%20guide%20ver1.1.pdf>
- 8) Kremer LC, 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* 2013 ; 60 : 543-549.
- 9) Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, *et al* : Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation : a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : e621-e629.
- 10) Singer S, Gianinazzi ME, Hohn A, *et al* : General practitioner involvement in follow-up of childhood cancer survivors : a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 1565-1573.

