

# 小児科診療 UP-to-DATE

2015年7月1日放送

## Childhood cancer survivorship:

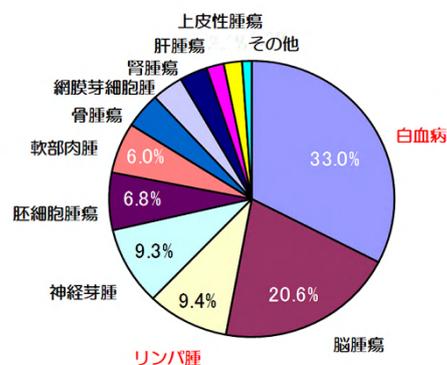
### 小児がん経験者の晩期合併症を克服するために

名古屋医療センター  
臨床研究センター長 堀部 敬三

小児がんは、この40年間に、不治の病から80%に長期生存が期待できるまでに治療が著しく進歩してきました。しかし、小児がん経験者、すなわち、小児がんを克服した人の長期予後や生活の質(QOL)の実態は、放射線照射や抗がん剤治療によるさまざまな晩期合併症をはじめ、療養生活を通じた心の問題や就労・自立などの社会的問題を抱えています。本日は、それらを予防・治療・支援するための取り組み、とりわけ、長期フォローアップの重要性についてお話しします。

最初に、小児がんの特徴について述べます。小児がんは大人のがんと異なり、非上皮性の腫瘍がほとんどを占め、がん種の分布は特有です。中でも、白血病が33%、脳腫瘍が20%、神経芽腫、リンパ腫が各々9%と上位を占めます。次いで、肝芽腫、腎芽腫などの腹部腫瘍、網膜芽細胞腫、胚細胞(ジャームセル)腫瘍、骨肉腫や横紋筋肉腫などの骨・軟部腫瘍があります。わが国の15歳未満の小児がん全体の発生数は年間約2400人と推定されます。最も多い白血病でも全体で年間約800人であり、多くの小児がんは、年間100人未満です。それでも、生存率の向上により小児がん経験者の総数は10万人に達すると推定されており、成人700人に1人に相当します。

図1. 小児がんの発生割合



小児がんの治療は、固形腫瘍では、手術、放射線療法、化学療法、白血病では、多剤併用化学療法が主体です。難治例では造血幹細胞移植も行われます。その結果、小児がん経験者は、手術

による機能喪失、放射線照射による成長障害、性腺機能障害、二次がん、さらに、抗がん剤固有のさまざまな晩期合併症をきたします。米国の調査では、小児がん経験者の約3分の2が少なくとも1つ以上の身体的晩期合併症をもつとされています。

具体的に、小児で最も多い急性リンパ性白血病を例に晩期合併症の種類と対策を紹介します。

急性リンパ性白血病の治療成績は、初回治療の成功率が80%を超え、再発後の治療の成功を含めると、長期生存率は、今や90%に達しています。その治療は、多剤併用化学療法が

基本ですが、再発リスクを低、中、高の3段階に分けて、強度を変えた治療がなされ、難治例や再発例には全身放射線照射や大量化学療法を用いた同種造血幹細胞移植が行われます。また、最近まで中枢神経白血病の予防として頭蓋放射線照射が用いられてきました。しかし、頭蓋放射線照射は、脳腫瘍、白質脳症、認知能や学習能力の低下、成長障害、肥満、脂質異常、思春期早発症、甲状腺異常、白内障などさまざまな晩期合併症のリスクがあるため徐々に照射線量や対象患者が減らされてきました。最近では、初回治療において、放射線照射をすべて排除する試みが行われています。

一方、化学療法は薬剤個々に特有な晩期合併症が知られています。最も重大なのはアントラサイクリン系抗がん剤の心臓障害です。そのため、使用量を少なくする工夫や心毒性の少ない製剤の開発が行われています。

メトトレキサートやシタラビンは、放射線照射に代わる中枢神経白血病予防効果を期待して、大量投与や頻回の髄腔内注入が行われており、それらによる白質脳症、知能障害、認知機能障害、骨粗鬆症が問題となる場合もあります。

プレドニゾンやデキサメサゾンの副腎皮質ホルモンは、急性リンパ性白血病のキードラッグの一つですが、さまざまな急性の副作用のほかに、晩期合併症として骨密度低下や大腿骨頭壊死が問題となっています。とりわけ、大腿骨頭壊死は、10歳以上、女性に多く見られます。その他、白内障、低身長、耐糖能異常があります。

さらに、エトポシドは、二次性白血病のリスクがあり、高リスクにのみ用いられます。同種造血幹細胞移植では、慢性GVHD等の特有の合併症のリスクがあります。

その他、固形腫瘍のキードラッグの一つであるシスプラチンでは、聴力障害や腎障害のリスクがあるため聴力検査や血液検査による監視が重要です。

これら治療法自体による晩期合併症のほかに、成長発達期の小児が長期間の闘病生活を送ることにより、さまざまな心理社会的影響を受け、それにより心身障害や社会への適応障害をきたす場合もあります。

表1. 小児がん経験者の長期的影響

<b>1. 成長・発達への影響</b>	神経機能障害
低身長	腎機能障害
肥満・やせ	肝機能障害
思春期早発	消化管機能障害
性的成熟の遅滞	免疫機能低下
妊娠能の低下	視力障害・聴力障害
歯牙の異常	運動器障害
知能・認知力の低下	皮膚障害
自立・社会適応の遅れ	<b>3. 二次性がん</b>
<b>2. 臓器機能への影響</b>	<b>4. 心理社会的影響</b>
心機能障害	心的外傷後ストレス障害（反応）
呼吸機能障害	うつ状態
内分泌機能障害	情緒不安定
	学業の遅れ
	就労困難

そのため治療の工夫や、療養環境の整備、精神的支援など晩期合併症を予防する配慮が必要です。

次に、晩期合併症の発見、予防、対策について述べます。

第一に重要なことは、担当医はもちろんのこと、患者自身が、病気および受けた治療にどのようなリスクが潜んでいるかを正しく認識し、予防や早期発見に努めることです。重要な晩期合併症については治療開始前に説明することが大切です。とりわけ、不妊リスクのある治療が予定されている場合は、妊孕性温存の可能性を含めて説明します。また、治療終了時には、すべての患者に治療サマリーを手渡して治療内容とそれに伴う晩期合併症のリスク、そして長期フォローの必要性を説明します。とはいえ、幼少期や学童期に治療を受けた患者は、治療終了時にまだ自分の病気に対して十分な理解ができるとは限りません。保護者の同意のもとに、成長とともに年齢に合わせた説明を行い、思春期以降の適切な時期に、病気や治療内容について詳しく説明します。それと共に、本人に二次がんや生活習慣病のリスクを説明し、禁煙、適切な食習慣、適度な運動を心がけるように指導します。その際、大人として扱う姿勢を伝えることが大切です。診察室に一人で入るように指導し、可能な限り病院内での手続きを含め患者自身でさせるようにして自立を促します。過保護になりがちな家族にそれを理解していただくも必要です。

フォローの内容や頻度は、疾患そのものや治療内容、治療中の合併症などによって異なります。

たとえば、単純な摘出手術や標準的な化学療法のみで治療が終了し無症状の場合は、年1回のフォローで十分です。その際、標準的治療の中でも高リスクの化学療法や放射線照射を受けた患者においては治療関連合併症に関する専門的検査を行います。一方、臓器機能障害や晩期合併症の症状がある場合は、定期的な専門検査と治療を行います。また、臓器特異的な外科治療を受けられた場合は、専門診療科のフォローが必要です。

**表2. 小児がん経験者のフォローアップレベルの設定**

分類	担当医	頻度	対象者
1 一般的健康管理群	健康診断医 家庭医	年1回	外科手術のみ(頭頸部、胸腹部、四肢)
2 経過観察群	家庭医、長期フォローアップ外来	年1回	低リスクの化学療法を受けた患者 (DOX<250mg/m <sup>2</sup> , CPA<5g/m <sup>2</sup> , CDDP<300mg/m <sup>2</sup> , IFM<45g/m <sup>2</sup> , DEX使用歴なし)
3 標準的フォローアップ群	長期フォローアップ外来	年1回	20Gy未満の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 高リスクの化学療法を受けた患者 (DOX>250mg/m <sup>2</sup> , CPA>5g/m <sup>2</sup> , CDDP>300mg/m <sup>2</sup> , IFM>45g/m <sup>2</sup> , DEX使用歴) 自家移植併用大量化学療法を受けた患者
4 強化フォローアップ群	長期フォローアップ外来	年1回	20Gy以上の全脳放射線照射を受けた患者 同種造血幹移植を受けた患者 再発治療を受けた患者 脳腫瘍の患者、遠転性腫瘍症候群の患者 自家移植併用大量化学療法および放射線照射を受けた患者
5A 要介入群：重篤な病態・全身的問題	長期フォローアップ外来	3-6か月毎	臓器機能障害・機能低下のある患者 晩期合併症の症状のある患者 治療が必要な患者
5B 要介入群：疾患特異的	専門診療科外来	必要時	臓器特異的な外科的治療後のフォローアップが必要な患者 (例：人工関節、義眼)

DOX：ドキシフルビシン、CPA：シクロホスファミド、CDDP：シスプラチン、IFM：イホスファミド、DEX：デキサメタゾン  
JPLSG長期フォローアップ委員会作成

こうしたフォローアップには、さまざまな晩期合併症のスクリーニングおよび治療に対応できる診療体制が必要です。いわゆる長期フォローアップ外来です。晩期合併症を複数抱える患者が少なくなく、複数診療科受診を要する場合があります。そうした診療科間の連携において、患者の病気や治療経過をよく理解したフォロー担当医もしくは専任スタッフがコーディネーターとして患者・家族を支えることが大切です。また、小児がん患者は長期の入院治療により学業の面で遅れが出たり、社会性の獲得が難しい場合があります。こうした問題に対応するため教育関係者やソーシャルワーカーによる就学や就労の支援体制も必要です。

一方、小児がん経験者側からみると、いつでも必要な情報を入手でき、悩みを相談でき、適切な医療機関を受診できることが望まれます。小児がん経験者が安心して暮らすには、医療機関を

超えた、さまざまな分野の専門家間のスムーズな連携の構築が必要です。また、スクリーニングに要する医療費に対する配慮や、経済的支援の仕組みづくりも大切です。

本日の話をまとめます。小児がんの経験者の晩期合併症を克服するには、小児がん経験者自身が晩期合併症のリスクと長期フォローの必要性を認識することが大切です。医療者は、治療開始時の説明、治療終了時に治療サマリーを手渡して個々のリスクに合わせて十分な情報提供を行い、心理社会支援を含めた包括的な医療を提供することを心がけることが重要です。また、合併症に応じた他診療科との連携や成人期に移行する際の円滑な連携の体制を構築して、小児がん経験者と医療者の信頼関係を維持することが大切です。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>