

# 小児がんの晩期合併症と 長期フォローアップについて

日本医科大学 小児科  
前田美穂

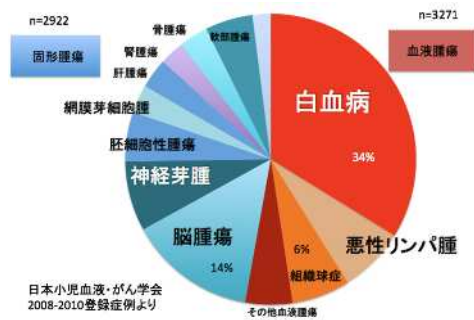
神奈川県立こども医療センター  
平成28年度小児がんセンター市民公開講座  
2017年3月11日

# 1.小児がんについて

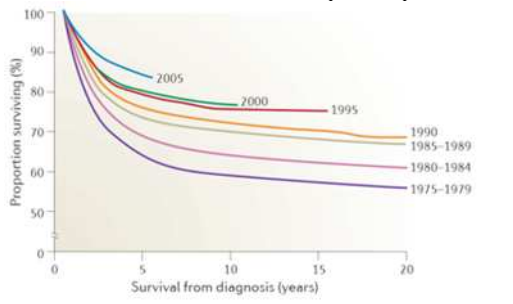
## 小児がんの発生頻度

- 1年間に15歳未満の1万人に1人に発生。(1年間に2,000人～2,500人発生。) 成人がんは1年間に約70万人発生
- 最も多いのが白血病。(10万人に3～4人)
- 現在、若年成人700～1,000人に1人が小児がんの経験者。(おそらく日本全体で10万人以上)
- 米国では近々、15～45歳の400～500人に1人が小児がん経験者になるだろうといわれている。

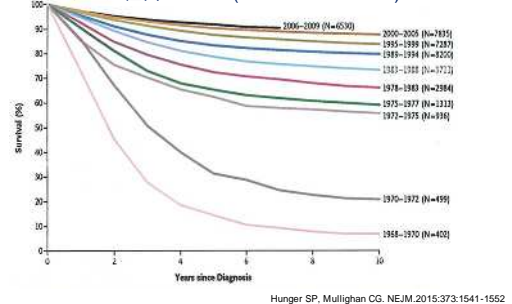
## 日本の小児がん (15歳未満の発生)



## 小児がんの生存率 (米国)

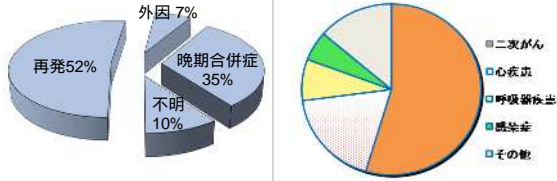


## 1968-2009年における小児急性 リンパ性白血病のOS (COG Clinical Trial)



## 小児がん経験者の死亡原因

治療と関連した疾患(晩期合併症)での死亡原因



Armstrong et al: J Clin Oncology 27:2328-38,2009

## 2.小児がんの晩期合併症

### 小児がんの晩期合併症

小児がんの治療を終了したあとにみられる、小児がん自体またはその治療の直接的または間接的な影響によって生じたと考えられる合併症のこと。

英語ではLate effects

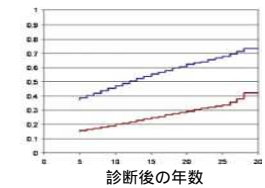
### 小児がん経験者の治療終了後に身体的障害の発生する危険度

Oeffinger et al: N Engl J Med 355: 1572-1582,2006

身体的障害(診断後20年)

少なくとも1つ以上	62.8%
軽度(Grade 1/2)	34.3%
重症(Grade 3/4)	27.5%
複数の障害	
2つ以上	37.6%
3つ以上	23.8%

診断5年後では約35%、30年後は約70%



重篤な疾患や死亡とは  
重度認知機能障害、腎不全、心不全、冠動脈疾患  
脳血管障害、関節置換、二次がん など

— 何らかの慢性疾患  
— 重篤な疾患または死亡

### 晩期合併症

#### 1.身体的晩期合併症

- 1) **成長・発達への影響**  
低身長、肥満、やせ、骨格・筋・軟部組織の異常、性的成熟の異常、心理的、社会的成熟に関する問題
- 2) **生殖能力への影響**  
妊孕力の低下、子孫への影響
- 3) **免疫機能低下**
- 4) **臓器機能への影響**  
心毒性、呼吸器障害、肝機能障害、腎機能障害、消化管障害、骨・筋の異常、内分泌機能異常、視力・視野異常、聴力障害、皮膚障害、神経障害
- 5) **二次性腫瘍**  
良性腫瘍、悪性腫瘍(二次性白血病、二次性脳腫瘍など)

#### 2.精神・心理的問題

P T S D (Post Traumatic Stress Disorders)  
心的外傷後ストレス症候群

よくうつ  
認知障害  
適応障害  
易疲労

社会的問題

1.学業 2.就職 3.結婚 4.保険加入 など

### 臓器別晩期合併症

中枢神経	認知機能障害、脳血管障害、白質脳症、海綿状血管腫
感覚器・歯牙	視機能低下、白内障、聴力低下、耳鳴、歯牙異常
心血管	心筋障害、うっ血性心不全、虚血性心疾患、心血管障害（高血圧、動脈硬化）、弁疾患
呼吸器	肺線維症、間質性肺炎、拘束性/閉塞性肺障害
内分泌系	下垂体性思春期早発/遅発、尿崩症、成長障害、肥満、メタボリック症候群、糖尿病、甲状腺機能異常・甲状腺結節
性腺・不妊	性腺障害、不妊、骨盤形成不全、子宮低形成、膈線維化早産、低出生体重児出産
腎尿路	腎機能低下、尿管障害、膀胱線維症、膀胱尿管逆流、水腎症
肝胆道	肝線維症、肝硬変、胆汁うっ滞
消化管	食道狭窄、慢性膵炎、腸閉塞
筋骨格・皮膚	成長障害、脊柱側彎・後彎、大腿骨頭壊死、骨密度低下、リンパ浮腫
その他	二次がん（脳腫瘍、骨腫瘍、白血病、リンパ腫、乳癌、甲状腺癌、大腸癌、基底細胞癌等）、良性腫瘍（血管腫、外骨腫）

### 晩期合併症と治療との関係(1)

成長ホルモン欠乏	頭蓋放射線照射
肥満	頭蓋放射線照射
神経・認知障害	頭蓋放射線照射、MTX/Ara C髄注
心毒性・うっ血性心不全	アントラサイクリン
思春期早発	頭蓋放射線照射
甲状腺機能低下	甲状腺・頭蓋・脊椎放射線照射
不妊	アルキル化剤、腹部・睾丸放射線照射 全身照射
骨粗鬆症	副腎皮質ホルモン、性腺放射線照射
大腿骨頭壊死	副腎皮質ホルモン

### 晩期合併症と治療との関係(2)

白内障	頭蓋放射線照射、副腎皮質ホルモン
HCV関連肝障害	1992年2月以前の輸血
歯牙異常	頭蓋放射線照射、幼少時の抗がん剤使用
二次性脳腫瘍	頭蓋放射線照射
二次性白血病	トポソメラーゼII阻害薬、アルカリ化剤
皮膚癌	放射線照射

### 歯牙の異常

1. 頭蓋放射線照射を受けた場合
2. 低年齢で小児がん治療を受けた場合は、頭蓋放射線照射を受けていなくても歯牙に異常が起きることがある。

欠損歯、矮小歯、歯根の短縮、乳歯の残存

### 不妊

小児がん治療が性腺に与える影響

1. 抗がん剤 2. 放射線治療 3. 外科的治療

- 女子より、男子の方が放射線、抗がん剤とも性腺への影響は強い。
- 思春期前の方が治療の影響が少ない。

性腺へ影響する抗がん剤

アルキル化剤  
シクロフォスファミド、イフォマイド、ブスルファン、プロカルバジン  
白金製剤  
シスプラチン

### シクロフォスファミドと不妊

- 男性の不妊  
精子産生障害  
total dose > 9.5g/m<sup>2</sup>  
J Clin Oncol 11:239-247, 1993  
total dose > 7.5g/m<sup>2</sup>  
Cancer 70: 2703-2712, 1992  
Cancer 91: 613-621, 2001
- 女性の不妊：諸説有り  
total dose > 25g/m<sup>2</sup>  
J Clin Oncol 27:2677-85, 2009

## 精巣

1. 卵巣より抗がん剤や放射線に対して感受性が高い。
2. セルトリ細胞(精子形成)の方がライディッヒ細胞(アンドロゲン産生)より抗がん剤や放射線への感受性が高い。  
ライディッヒ細胞の方が細胞周期がゆっくりなため。

ライディッヒ細胞機能低下 = LH上昇、  
テストステロン低下

## 精巣への放射線照射

精巣への放射線量(Gy)	セルトリ細胞への影響	ライディッヒ細胞機能への影響
	精子形成への影響	
< 0.1	なし	なし
0.1~0.3	一過性の産生低下	なし
0.3~0.5	一過性の無産生、4年で100%回復	なし
0.5~1.0	3-17か月の無産生(100%) 8~26か月で回復が始まる	
1.0~2.0	2か月後から少なくとも9か月は無産生(100%)	一過性LH上昇、テストステロン変化なし
2.0~3.0	2か月後から無産生(100%) 永久無精子症もある	一過性LH上昇、テストステロン変化なし
12	永久無精子症	LH上昇、テストステロンが低下することがある
24	永久無精子症	LH上昇、多くの場合テストステロンが低下する

## 放射線照射が女子の性腺に与える影響

思春期前の方が卵巣への影響が少ない。  
原発性卵巣機能不全、二次性徴の発達障害、月経周期変化と続発無月経、早発閉経などのおこることがある。

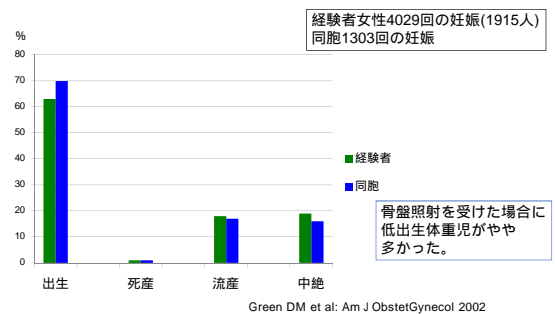
### 造血幹細胞移植時の全身放射線照射(TBI)

- ・ 卵巣機能不全、早期閉経90~100%
- 90%以上が不妊

### 腹部放射線照射

- ・ 早期閉経
- ・ 15~40歳で腹部への2.5~5Gy照射すると60%で不妊

## 女性経験者の妊娠/出産



## 造血細胞移植後の妊娠の可能性

移植方法	女性		男性	
	経験者	妊娠数(%)	経験者	妊娠数(%)
同種移植	3,695人	74人(2%)	5,124人	93人(1.8%)
自家移植	3,920人	39人(1%)	5,343人	26人(0.5%)

EBMTデータベース、移植後2年以上生存した例を対象

Blood 101: 3373-3385, 2003

## 心毒性

・ アントラサイクリン系抗がん剤による  
慢性蓄積性心機能障害

拡張型心筋症

心不全

### アントラサイクリン系抗がん剤

アドリアマイシン、ダウノマイシン、  
エビルピシン、イダルビシン、  
ピルピシン(THP-アドリアマイシン)、  
アクラシノマイシン、ミトキサントロン など

## アントラサイクリン(ATC)による心毒性

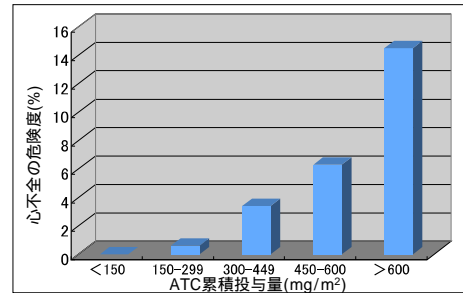
1.急性心毒性

2.慢性心毒性(慢性蓄積性)

早期発症 ATC治療終了後1年以内の発症

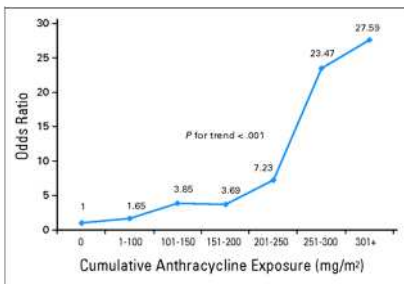
晚期発症 ATC治療終了後1年以上の発症  
慢性心毒性の3分の2は晚期発症か

## ATC累積投与量と心不全の危険度



## ATC累積使用量と心筋症との関係

Bianco JG, et al. JCO 2012



## 二次がん

小児がんの治療に使用された抗がん剤、放射線治療により、他の癌が発生することがある。

- ・VP-16(エトポシド)などのトポイソメラーゼII阻害薬、アルキル化剤による二次性白血病
- ・放射線照射による二次がん  
照射野とその周囲：脳腫瘍、乳癌 など

## 二次がんの増加

(CCSS)

2009年は2001年の2.3倍増加

2009年の報告：

診断後30年の累積発症率 9.3%

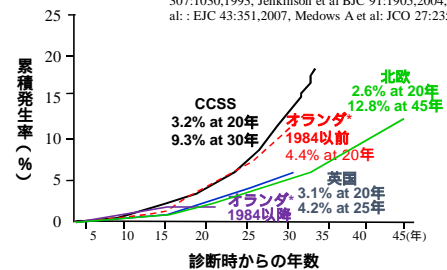
2001年の報告：

診断後20年の累積発症率 3.2%

Meadows, JCO 2009;27:2356-2362,  
Neglia, J Natl Cancer Inst. 2001;93:618

## 二次がんの累積発症率

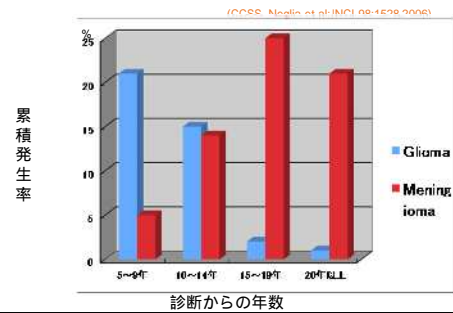
(Neglia JP et al:JNatl Cancer Inst 93: 618, 2001, Oslén et al:BMJ 307:1030,1993, Jenkinson et al BJC 91:1905,2004, Crous-Ubbink et al: EJC 43:351,2007, Meadows A et al: JCO 27:2356, 2009)



## 二次性白血病・MDS

	アルキル化剤	Topo- 阻害
発症までの期間 (中央値)	1-20年 (4-6年)	0.5-4.5年 (1-3年)
発症様式	MDSの形で	突然白血化
染色体の特徴	5、7番の欠損	11q23転座 (MLL遺伝子の転座)
年齢	典型的には高齢者	若年者にも多い

## 二次がんとしての脳腫瘍



## 二次性髄膜腫

- ・頭蓋放射線照射後7年から50年。
- ・直接の死因にはならないが、ある場合はない人より死亡率は2.3倍高い。

CCSS  
2015年5月ASCO plenary session

## 3. 小児がんの長期フォローアップ

### なぜ長期フォローアップが必要か？

- 成長期の小児に対して毒性の可能性のある治療をした
- 治療終了後に人生の大きなイベントである就労、結婚、出産など未知の体験が待っている

- ◆ 晩期合併症の早期発見と治療
- ◆ 教育・就労に関する相談
- ◆ 妊娠・出産に関する相談
- ◆ 心理・社会的なサポート
- ◆ 健康の維持・教育
- ◆ 包括的ヘルスケア



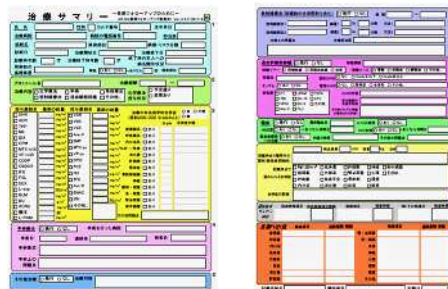
### 長期フォローアップには何が必要か？

1. 治療に関する正しい情報を患者に伝える  
治療サマリー  
長期フォローアップ手帳
2. 適切なフォローアップ  
長期フォローアップガイドラインの作成
3. 長期フォローアップを行う場所  
長期フォローアップ外来  
小児がん拠点病院には必須  
全国で15か所  
小児がん診療連携病院  
全国で100か所以上

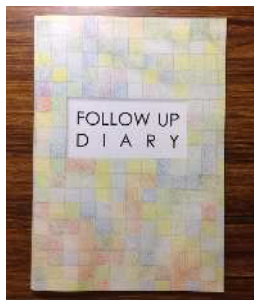
## 長期フォローアップには何が必要か？

- 4.長期フォローアップセンター  
 構想 全国で1~2か所  
 実際に患者が通院する場所ではなく、  
 データを集積するセンター

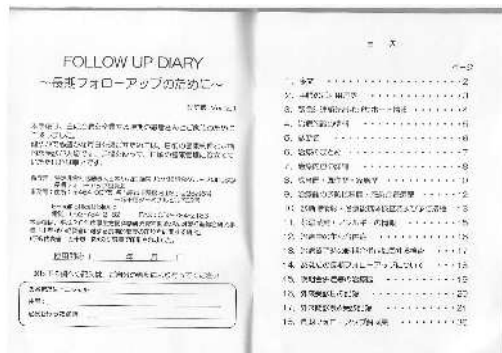
## 治療サマリー



## 長期フォローアップ手帳



- 第2版  
 A5 サイズ 45ページ  
 医療者の記載は最小限に  
 サマリーを簡素化、記入は任意  
 資料集の追加
- ・ 晚期合併症の説明
  - ・ 成長曲線、肥満度曲線
  - ・ Tanner分類



項目	記載方法	記載期間	記載頻度	記載場所
身長	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
体重	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
BMI	計算	入院時、退院時	1回	病室、検査室
年齢	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
性別	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
病歴	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
家族歴	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
検査結果	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
治療経過	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
副作用	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
生活習慣	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
心理状態	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
社会生活	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
将来の計画	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室
その他	正確に測定	入院時、退院時	1回	病室、検査室

## 長期フォローアップガイドライン



## 長期フォローアップガイドラインコンセプト

1. 小児がん経験者に対するフォローアップの一般的な基準の推奨をする。
2. 医療者向けのガイドラインとして作成する。
3. 作成にあたり、構造化抄録を作り、それを参考にしながら、経験の少ない分野のため、一般的なガイドラインのように推奨グレードや、エビデンスレベルを入れるのではなく経験則なども盛り込んだエキスパートからの解説書を目指す。
4. 治療後のフォローアップは同じ疾患であっても均一のものではないので、フォローアップのレベルを最初に明確にして、レベルに応じたフォローアップを行う。
5. 疾患別のガイドラインを主軸にし、治療法別、各臓器別・症状別の解説、および心理・社会的フォローアップのガイドも盛り込む。

## フォローアップレベル

1. フォローアップ強度に対するレベル分けをし、レベル別のフォローアップを行う。
2. レベルを5段階(6項目)に分けて、対象者、ケアプロバイダー、コンタクトの頻度、評価内容を決める。

## ALLフォローアップスケジュール

検査項目	治療終了時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年以降
身長・体重						1年に1回
BMI測定						1年に1回
腰囲測定						20歳以上1年に1回
血圧測定						20歳以上1年に1回
Tanner計測						男子10歳以上、女子8歳以上、20歳まで
胸部X-P						
脊椎X-P						
骨年齢						顕著照射のある場合20歳まで1年に1回
頭部MRI						顕著照射のある場合1-3年に1回
股関節MRI	8歳以上で治療開始					8歳以上で治療開始は2-3年に1回
心エコー						ATC総投与量による
甲状腺エコー	顕著照射のある場合					顕著照射のある場合1年に1回
ECG						ATC総投与量による
骨密度	10歳以上					20歳以上で再検