
シンポジウム

Child Cancer Survivors —長期予後と QOL の改善に向けて

Child Cancer Survivors - Long - Term Outcome and for a Better QOL Engagement

第 654 回新潟医学会

日 時 平成 21 年 11 月 21 日 (土) 午後 3 時から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 浅見恵子先生 (がんセンター新潟病院小児外科), 窪田正幸教授 (小児外科)
演 者 渡辺輝浩 (がんセンター新潟病院小児科), 平山 裕 (小児外科),
西山健一 (脳神経外科), 生越 章 (整形外科), 笹本龍太 (放射線科),
長崎啓祐 (小児科)

1 小児悪性腫瘍の長期予後と晩期合併症

渡辺 輝浩

新潟県立がんセンター新潟病院小児科

Long - term Outcomes and Late Effects of Childhood Cancer Treatment

Akihiro WATANABE

Department of Pediatrics, Niigata Cancer Center Hospital

要 旨

小児悪性腫瘍は稀少疾患であり, かつては不治の病であったが, 現在 5 年生存率は約 80 % に達し, 治癒を見込めるようになった. 一方, 治癒後数年ないし十数年を経て, 治療に伴う様々な

Reprint requests to: Akihiro WATANABE
Department of Pediatrics
Niigata Cancer Center Hospital
2 - 15 - 3 Kawagishi - cho Chuo - ku,
Niigata 951 - 8566 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8566 新潟市中央区川岸町 2 - 15 - 3
新潟県立がんセンター新潟病院小児科 渡辺 輝浩

晩期合併症が報告されるようになった。anthracycline系薬剤による心筋障害等成人領域でも認められる合併症から、発達途上にある小児でなければ生じ得ない成長発達の異常、性腺・二次性徴の異常、精神心理面の問題、生命予後に直結する二次性悪性腫瘍まで多岐に亘り、社会性の獲得、学習・進学、更には就労、結婚、出産等にも大きな影響を与えている。今後の目標は、ただ単に「生き残ること」から「qualityの保たれた生存」へと進化しつつある。これからの小児悪性腫瘍の治療は、治癒後の長い人生への影響を十分に考慮して行うべきである。また治療終了後は、成人とは質的に異なる長期的で全人的、系統的な医療介入が必要と考えられ、多くの診療科の医師の他、看護師・保健師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど多種の医療者が関わるべきと考えられる。

キーワード：小児悪性腫瘍、長期予後、晩期合併症、長期フォローアップシステム

小児悪性腫瘍の予後は大きく改善した

小児悪性腫瘍は稀少疾患であり、日本における年間発生総数は約2,500～3,000人、死亡数は750～900人程である。診断名としては白血病、神経芽腫、脳腫瘍、リンパ腫、網膜芽細胞腫、腎芽腫、性腺腫瘍、骨肉腫や横紋筋肉腫等の軟部腫瘍等がある。いづれもかつては不治の病であったが、小児悪性腫瘍は全般的に化学療法や放射線療法に対する感受性が高く、化学療法をはじめとする集学的治療と各種支持療法の発達により治癒率が向上し、現在5年生存率は約80%に達している。今後、成人の450人に一人は小児悪性腫瘍の既往のある人、という時代が近づいている。

その結果としての晩期合併症

悪性腫瘍の治癒後数年ないし十数年を経て、一連の治療に伴う合併症が出現し、医学史上、「治る」ようになり初めて経験される病態が多岐に亘り報告されるようになった。anthracycline系薬剤による心筋障害等の成人領域でも認識されている合併症に加え、低身長や成長障害、性腺・二次性徴の異常等小児に特有の合併症があり、更に生命予後に直結する二次性悪性腫瘍も問題となっている。小児の場合、身体的・精神的に発達途上にあるため治療の影響が大きいと考えられる上、治療終了後に何十年もの人生が続く小児でなければ経験し得ない合併症があり得る。実際に、精神心理

発達、社会性の獲得、学習・進学、更には就労、結婚、出産などにおいて様々な影響が生じていることが報告されている。

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) は、1970年から1986年までの間に治療を受けた小児悪性腫瘍治癒後の患者さん約14,000名のCohort研究である¹⁾。それらの患者さんの兄弟約3,700人を対照群として、2年毎に健康状態を調査している。それによれば、治療後10年以上を経過し現在成人に達している元小児悪性腫瘍患者の62.3%に何らかの問題が生じていた。重篤な問題(CTCAE3.0 grade 3以上)を少なくとも1つ有するのは27.5%、複数(3つ以上)の問題を有するのは23.8%と報告されており、対照群の5.2%、5.4%と比べ高頻度であった²⁾。生存曲線は対照群よりも有意に低く、観察期間30年での生存率は対照群が95%以上であるのに対し、患者群では82%であった³⁾。二次性悪性腫瘍は、802の発生が730人より確認された。64人は2つの二次性悪性腫瘍、4人は3つの二次性悪性腫瘍を抱えた。発症率は増加傾向が続き、30年後での累積発症率は9.3%に達した⁴⁾。全体の死亡率中18.6%が二次性悪性腫瘍による死亡であった。卵巣機能不全は3.6%、40歳前の早期閉経は8.0%に見られた。生殖能は男性・女性とも対照群に比較し低下し、流産・死産の割合及び出生児が早産児や低出生体

重児である割合が高かった。また、出生児については、胚細胞の時期に親の体内で化学療法や放射線療法を受けたことに起因する遺伝病の頻度の増加が懸念されるが、CCSS で小児悪性腫瘍経験者の子孫約 6,100 人と対照者の子孫約 3,100 人に対して行った調査では、奇形等の異常の頻度に有意差は認められなかった⁵⁾。鬱状態等心理面での問題を抱えている人の割合も対照群に比べ高い⁶⁾。教育、就労、結婚など社会的予後についても問題が報告されている⁷⁾。

どう対応していくか

身体的、精神的に発達途上にあり治癒後に社会復帰し本来の人生を築いていかなければならない小児では、悪性腫瘍の治療は治癒後の影響を十分に考慮して行うべきであり、成人とは質的に異なる長期的で全人的な医療介入が必要と考えられる。小児悪性腫瘍に携わる全ての科の医師には、このことを十分知っていただく必要がある。更に看護師・保健師、臨床心理士、ソーシャルワーカー等多種の医療者が関わるべきと考えられ、様々な状況に対応可能な支援体制が必要と思われる。治療早期より小児の全身を診療する小児科医が関与し、必要に応じ他科との調整を行う形が、長期フォローアップシステムとして望ましい。

長期フォローアップシステム

アメリカの Children's Oncology Group (COG) では長期フォローアップのためのガイドラインを作成している⁸⁾。日本では、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG) にて長期フォローアップ委員会が設立され、長期フォローアップの必要性の啓蒙や体制の構築に向けて種々の活動を行っている。患者さん及びその家族用のガイドラインも作成されている⁹⁾。

文 献

- 1) Robinson LL, Armstrong GT, Boice JD, Chow EJ, Davies SM, Donaldson SS, Green DM, Hammond S, Meadows AT, Mertens AC, Mulvihill JJ, Nathan PC, Neglia JP, Packer RJ, Rajaraman P, Sklar CA, Stovall M, Strong LC, Yasui Y and Zeltzer LK: The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute – supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 27: 2308 – 2318, 2009.
- 2) Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin – Lottick NS, Kawashima TI, Leisenring WM, Meacham LR, Mertens AC, Mulrooney DA, Oeffinger KC, Packer RJ, Robinson LL and Sklar CA: Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 27: 2339 – 2355, 2009.
- 3) Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robinson LL and Mertens AC: Late mortality among 5 – year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 2328 – 2338, 2009.
- 4) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y and Inskip PD: Second neoplasms in survivors of childhood cancer: finding from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 27: 2356 – 2362, 2009.
- 5) Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M and Yasui Y: Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 2374 – 2381, 2009.
- 6) Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JCI, Lu Q and Krull K: Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27: 2396 – 2404, 2009.
- 7) Gurney JG, Krull KR, Kadan – Lottick N, Nicholson HS, Nathan PC, Zebrack B, Tersak JM

and Ness KK: Social outcomes in the Childhood Cncer Survivor Study cohort. J Clin Oncol 27: 2390-2395, 2009.

8) Children's Oncology Group. Long - Term Follow - Up Guidelines for Survivors of Child -

hood, Adolescent, and Young Adult Cancers. <http://www.survivorshipguidelines.org/>

9) がんの子どもを守る会. 小児がんとは (情報・資料). <http://www.ccaj-found.or.jp/cancer/>

2 神経芽腫症例の長期予後と合併症 — Niigata Tumor Board Study —

平山 裕・窪田 正幸・奥山 直樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学分野

Long - term Mortality and Morbidity of Patients with Neuroblastoma — Niigata Tumor Board Study —

Yutaka HIRAYAMA, Masayuki KUBOTA and Naoki OKUYAMA

*Department of Pediatric Surgery Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

要 旨

県内統一的治療を施行したマス発見例を除く神経芽腫術後長期生存例の問題点につき、前期(43例, 1967年～1984年, 積極的の外科切除)と中期(40例, 1985年～1996年, 大量化学療法)で比較検討した。生存率曲線では、中期は10年を経過した段階で更なる大きな低下があり、腫瘍再発死亡が3例、二次癌関連死亡2例、エンドキサンによる肺線維症1例、腎移植後死亡1例であった。無病生存例は前期が13例、中期が13例で、前期生存7例に、輸血後肝炎・腎消失、右下肢成長障害、逆行性射精・イレウス、腎消失、SLE、低身長を各1例認めた。中期では、大量化学療法施行5例全例に聴力障害があり、心筋障害を認めた1例は後に腎癌を併発した。また、女兒の1例に無月経を認めた。長期生存例においては、治療法と関連した多彩な長期的問題点が存在し、長期フォローと適切な合併症対策の重要性が再認識された。

キーワード：neuroblastoma, morbidity, mortality, long - term problem, surgery

はじめに

新潟県においては、昭和48年(1973年)から小児悪性腫瘍研究会— Niigata tumor board —を

立ち上げ、県内統一的治療を施行してきた。今回、神経芽腫術後長期生存例の問題点につき治療方針別に検討した。

Reprint requests to: Yutaka HIRAYAMA
Department of Pediatric Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座
小児外科学分野 平山 裕