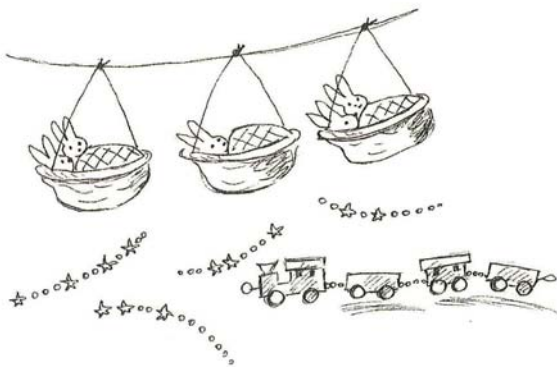


晩期合併症



はじめに

小児がんは、現在約 70%、あるいはそれ以上が治癒するようになりました。しかし病気そのものは治っても、薬や放射線、手術などの治療によってもたらされた副反応や病気そのものの影響が後々まで残ったり、時には後になって新たにおこってくることがあります。小児がんが治ることが少なかった時代には分かっていたいなかったことがほとんどで、これらの中には身体的なことだけではなく、精神的なこともあります。このような現象を英語では Late Effects と言っていますが、日本語でどのような呼び名にするかについて、いろいろな意見はありますが、最近では「晩期合併症」ということが多くなっていますので、このリーフレットでは、そのように書くことにします。

これから治療を受ける子どもたちやそのご家族、すでに治療を終了された方達やそのご家族にも、晩期合併症について現在どのようなことが分かっているかを知っていただくことはとても大切だと思います。ここでは、晩期合併症にはどのようなものがあるのか、現在

どのようなことが問題になっているのか、どのように対処していくか、治療を終了した後のフォローアップをどのようにしたらよいのか、などについて紹介いたします。

どのような晩期合併症が出やすいかは、病気の種類、受けた治療により異なります。また治療を受けた年齢などにより症状の出やすさが変わってくることもあります。身体的晩期合併症には、表1に示すようなさまざまなことがあります。これらについて少し詳しく述べてみます。

表 1. 主な身体的晩期合併症

1. 成長障害	5. 肝機能障害、肝炎
(1) 低身長	6. 胃腸障害
(2) やせ、肥満	7. 腎障害
2. 内分泌障害	8. 呼吸器障害
(1) 成長ホルモン分泌障害	9. 骨密度低下
(2) 不妊	10. 大腿骨頭壊死
(3) 甲状腺障害	11. 歯芽の異常
3. 中枢神経障害	12. 免疫能低下
4. 心機能障害	13. 二次がん

1. 成長障害

(1) 低身長

子どもは日々成長している、ということが大人との最も大きな違いです。しかし、ひとたび病気になると、病気そのものあるいは治療が成長に非常に大きな影響をおよぼすことがあります。小児がんという

病気は正常に機能している体の中に悪い細胞がどんどん増える病気です。正常に発育しようとしている細胞が悪性なものに置き換わってしまうわけですから、病気そのものによって成長が抑えられてしまうことがあります。そのうえ、治療というのは放射線や抗がん剤を使って細胞の増殖を抑えるわけですので、成長しようとしている正常な細胞に対しても当然悪影響があります。

もっとも有名な晩期合併症の一つに、頭部に放射線をあてることによって、頭の中の脳下垂体から分泌される成長ホルモンが抑制されて身長伸びが悪くなる低身長があります。5、6歳以下で放射線治療を受けていると影響は大きいと言われており、特に脳腫瘍の治療で多く見られます。また、白血病や悪性リンパ腫でも、以前は中枢神経系への浸潤を予防するために頭部に放射線をかけることが多かったため、そのような治療を受けた人の中に身長の低い人がいます。しかし最近では頭部に放射線をあてないでも、一部の脳腫瘍の治療や白血病・リンパ腫の中枢神経浸潤の予防ができるようになってきました。そのおかげで、以前に比べて低身長になる人が減ってきています。その他にも、造血幹細胞移植を受けた人に身長の低い方が多いということもいわれています。前処置として全身に放射線をあてることが大きな原因だとされています。

最近、低身長の人に成長ホルモンの注射をして身長を伸ばす、といった治療法が普及してきました。小児がんの治療が原因で低身長になっても、この治療方法が有効な場合が多く見られます。ただし成長ホルモン治療によって別の悪性腫瘍が発生（二次がんの発症）したり、元の病気が再発するなどの危険性については完全に否定されてはいません。

頭部への放射線照射以外にも治療が身長に影響を及ぼすことがあるといわれています。たとえば抗がん剤(ステロイドホルモンも含めて)による影響や、胸、おなか、あるいは背中へ放射線をあてたことにより、背骨の発育が悪くなり、そのために身長が低いということがあります。低身長というと平均身長より $-2SD$ (標準偏差値の2倍)以上低いということになっていますが、そこまで低くなくても兄弟姉妹の中で身長が一番低いということは少なくありません。急性白血病の経験者の方の身長の平均は $-1SD$ 以下であるという報告もあります。

(2) やせと肥満

小児がん経験者では、やせと肥満が問題になることもあります。やせは放射線照射や手術による腸管での栄養素の吸収障害があったり、精神的な問題などを含め長期間食欲不振が続いた場合などに見られます。

脳の中の視床下部に障害が残ると肥満になることがあります。脳腫瘍自体や脳腫瘍の手術後、脳腫瘍や白血病・悪性リンパ腫の中枢神経浸潤予防のための放射線照射が原因で肥満がでてくることもあります。また急性リンパ性白血病の治療で使用する副腎皮質ステロイドやL-アスパラギナーゼも肥満と関係があるとの意見もあります。どちらかというとな肥満は女子に多く、急性リンパ性白血病の場合は体重の過剰な増加は治療終了後の1年が最も多いといわれています。

2. 内分泌障害

内分泌障害の中の成長ホルモンに関しては前項で述べましたので、ここではそれ以外の内分泌のことについて紹介します。

（１）生殖機能障害、妊娠・出産

男子では、両側の精巣（睪丸）を手術で取ってしまうと不妊になるわけですが、そのほか精巣（睪丸）に放射線照射をした場合や、造血幹細胞移植の前処置として放射線を全身にあてた場合にも無精子症となり、子どもができなくなることが少なくありません。精巣（睪丸）への放射線の量が少ない場合は、精子の産生が回復することもあります。抗がん剤によるものとしては、シクロフォスファミド(エンドキサン)などのアルキル化剤による精子数の低下が最も有名です。シクロフォスファミドの総使用量が体表面積 1m^2 あたり 7.5g 以上だと永続的な無精子症になる可能性があるといわれていますが、使用量との関係については多少議論があります。また、治療を受けた時期が、思春期以降であると無精子症になる確率が高いともいわれています。対処方法として、年長の場合は造血幹細胞移植前に精子バンクに精子を貯蓄しておくという方法もとられています。幼少の場合や、移植までの治療の影響によっては、難しいこともあります。

女子についても手術で子宮や両側の卵巣をとってしまった場合や、放射線治療や抗がん剤による治療を受けた場合に不妊になることがあります。ウイルス腫瘍などで腹部に放射線をあてた場合に卵巣機能に障害を残し、月経が発来しても 30 歳前に終わってしまうことがあるといわれています。造血幹細胞移植の前処置として放射線を全身にあてた場合、一次性無月経や第二次性徴の欠如が多くみられます。そのためホルモン療法を行うことが多いのですが、月経は発来しても不妊となることが多く見られます。女子の場合も移植前に卵子を取って保存しておくことは可能ではありますが、実際には難しい問題も多いと思われます。

また頭部に放射線をあてた場合、月経の開始が早まることが多いといわれていますが、このことが将来の不妊と関係があるということはありません。

小児がん経験者の妊娠、出産、生まれてくる子どもが健常であるかどうかなどについても様々な検討がされています。小児がん経験者と一般の人との妊娠率を検討した報告で、アルカリ化剤を使用した男子と横隔膜より下部に放射線照射を受けた場合以外では、統計学的な有意差はないとの報告もあります。流産の確率や生まれてきた子どもの健康状態についても、ほとんどの検討で一般の場合と違いはないといわれています。

（２）甲状腺機能障害

晩期合併症として甲状腺に障害が残るのは、甲状腺そのものの腫瘍で甲状腺を取ってしまった場合、頸部に放射線照射を受けた場合、造血幹細胞移植の前処置として全身に放射線をあてた場合などです。頸部以外、たとえば胸部や頭部に放射線照射を受けた場合などでも、まれに甲状腺に障害が出ることがあります。甲状腺の障害では機能低下症の方が多いといわれていますが、機能亢進症もまれにあります。また甲状腺のがんの報告もあります。

３．中枢神経障害

中枢神経障害には脳腫瘍や白血病・悪性リンパ腫の中枢神経合併症など病気そのものの影響、治療中の合併症として起こった脳炎や髄膜炎の後遺症、脳腫瘍に対する治療や白血病・悪性リンパ腫の中枢神経浸潤の予防のための治療によって起こる病態があります。

治療と関係した神経障害では、頭部への放射線照射、髄注、メソトレキサートの大量療法などが関係していることが多いといわれています。中枢神経障害の症状は、麻痺、運動障害、けいれん、言語障害、視神経障害による視力低下、知能障害、精神障害などさまざまですが、その程度も軽いものから重いものまでいろいろです。

白質脳症、てんかん、脊髄炎、もやもや病、脳動脈瘤などが晩期合併症としてみられることもあります。特にてんかんは、脳腫瘍などのもとの病気と関係があるもの、白質脳症などの晩期合併症が原因でおこるもの、そして特に器質的な原因がなくおこるものがあります。最近 MRI が比較的簡単にとれるようになり、とくに症状がない場合でも MRI で脳の白質部分に変化が見られることがあります。また放射線照射を受けた人の脳の一部に海綿状血管腫のような変化を見ることもあります。この場合もほとんどの例で症状がないといわれています。そのほか、中枢神経障害として脳のさまざまな機能にも影響が出ることがあるとされています。たとえば認知する能力、記憶力、集中力などに障害が出ることがあります。

4. 心機能障害

晩期合併症の中でも生命に関わる重大なものの一つに心臓の機能障害があります。原因となるもののうちで最も多いのが、ダウノルビシン(ダウノマイシン)、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、イダマイシン(イダルビシン)、エピルビシン(ファルモルビシン)、ピラルビシン(THP)(テラルビシン、ピノルビン)、アクリルビシン(アクリシン)などのアントラサイクリン系抗がん剤です。これらの薬剤は種類によりその程度は異なりますが、使用する量が多くなるほど体の中に

蓄積し、心臓に対して毒性を発揮してきます(心毒性という言葉を使うこともあります)。それが昂じると心臓の筋肉がいたむ拡張型心筋症という病気が引き起こされます。この病気はさらに進むと心不全になり、生命を脅かすことになります。

男子より女子に、また5歳以下の幼少時にこの薬剤を使用した場合の方が、大きくなってから使用した場合よりも障害が出やすいといわれています。年齢が低いうちは身体が小さく心臓に対する負担は軽いのですが、思春期になり体が大きくなってくると、血液量が増え心臓にはさまざまな負担がかかってきます。全く健康な心臓では問題はないのですが、アントラサイクリンを小さい頃に使用した場合は、それまで症状として現れてこない負担をかかえていることがあり、思春期になって初めて心臓の機能が落ちて来るとい人もいます。大切なことは、ときどき心臓の超音波検査や心電図などの検査を受けて心臓機能の低下がないかどうかを調べるということだと思います。

心毒性を抑える方法として、アントラサイクリン系の抗がん剤の使用を抑えることが最も効果がありますが、いくつかの小児がんでは、アントラサイクリンが最も治療効果のある薬剤のため、使用をむやみに控えるわけにもいかないというジレンマがあります。最近、心臓に対する副作用を予防する薬の開発も進められていますが、まだ確実な予防法はありません。

また、ホジキン病などの治療で胸部に放射線をあてていると、アントラサイクリンの心毒性を増強する可能性があるといわれています。さらに胸部の放射線照射が、心筋硬塞などの冠動脈疾患を起こすリスクの高いことが指摘されています。

5. 肝機能障害

小児がんの晩期合併症として、肝機能障害の頻度はあまり高くないとされています。造血幹細胞移植後の慢性 GVHD や輸血による肝炎ウイルス感染後の肝障害以外で、肝機能障害が何年もたってから出てくることは多くないといわれています。たまたま MTX 使用後に肝機能障害が残るという報告はありますが、ほとんどが一過性です。

輸血後の C 型肝炎は、1992 年以前に輸血を受けた人の中に比較的多く見られます。1988 年末に C 型肝炎ウイルス (HCV) が確認され、日本では 1989 年に献血された血液について日赤で第一世代抗体スクリーニング試験が開始されました。しかしこれだけでは、献血から調整された血液の中から完全に HCV 感染血を取り除くことができませんでした。1992 年 2 月に第二世代抗体によるスクリーニング試験が開始され、これでほとんどの HCV 陽性血を取り除くことが可能になりました。つまり 1992 年春以降に輸血を受けた場合はほとんど HCV 感染を受けないですむようになったわけです。しかしそれまでに輸血を受けた方の 15～30% が HCV 抗体陽性となっているといわれ、そのうちの約 70% は HCV 抗原が陽性であり、慢性肝炎になる可能性を強く持っていることになります。HCV 感染後、インターフェロンなどのウイルス除去のための治療を行わないと、慢性活動性肝炎から肝硬変や肝細胞がんになることがあります。

6. 胃腸障害

胃や腸管に晩期合併症が起こる頻度は低いといってもよいでしょう。腹部に放射線照射を受けた場合には慢性の炎症から吸収不全をおこすことがあります。手術後の癒着性イレウスの反復なども晩期合併症

の一つといえます。胸部への放射線照射が原因で食道の狭窄が起きることがあります。

7. 腎障害

腎機能障害の発症は、腎への放射線照射およびシスプラチンなどプラチナム製剤の使用による場合が原因として挙げられます。腎腫瘍などにより片腎を切除した場合、残存腎の肥大とそれに伴う高血圧や腎機能障害もまれに報告されていますが、頻度は決して高くありません。造血幹細胞移植時の全身放射線照射やシクロスポリンやタクロリムスなど免疫抑制剤で腎障害をおこす可能性もあります。

8. 呼吸器障害

呼吸器障害としてはブレオマイシンやBCNU、シクロフォスファミドなどの抗がん剤による肺線維症があります。ブレオマイシンについては、総投与量が400Uを越えると10%に肺の線維化が起きるとか、総投与量とは関係なく約5%に肺の線維化が起きるなどいくつかの報告があります。造血幹細胞移植後の晩期合併症として、慢性GVHDの一つである閉塞性細気管支炎が、呼吸器障害の代表的なものです。肺への放射線照射による肺の線維化、肺臓炎なども問題になっています。

9. 骨密度の低下、大腿骨頭壊死、歯の異常

最近、小児がん経験者における骨密度のデータが集積されつつあります。骨折のリスクと治療の関係などまだはっきりわかりませんが、副腎皮質ホルモンを長期間または大量に使用した場合や、造血幹細胞移植後の骨密度の低下が報告されています。

大腿骨頭への血流障害はその部位の壊死をおこすといわれています。これは副腎皮質ホルモンを比較的多く使用する急性リンパ性白血病の治療後に見られることがあります。とくに 10 歳以上の女子に多いとされています。最近ある種の遺伝子多型を持つ人に大腿骨頭壊死が多いという報告がなされました。ヒトの全遺伝子が明らかになり、どういう遺伝子があるとかどのような障害が起こりやすいかが徐々に解明されてきています。近い将来このような研究が発展し、一人ひとりに適した晩期合併症の少ない治療を行えるような方向へと進むのではないかと期待されます。

歯の欠損や矮小歯などの歯の発育異常は頭部に放射線をあてた時に見られるといわれていますが、放射線照射を受けていない場合でも歯の異常の見られることがあります。とくに 5 歳以下で小児がんの治療を受けた場合は、歯の検査も受けることをおすすめします。

10. 免疫能の低下

抗がん剤の治療は、ヒトの免疫機能に影響を及ぼします。抗がん剤の治療終了後、正常な免疫機能もしばらくの間抑制されます。そのために感染症にかかりやすくなることがあります。免疫の状態は半年ぐらいすると徐々に戻ってきますが、回復する期間は個人差があります。また小児がんの発病前に受けた予防接種の効果が落ちることもあります。造血幹細胞移植をした後はさらに体の中の免疫の機構が変化するとされています。治療終了後 1、2 年したら主治医と相談し、麻疹や風疹などの予防接種が可能な流行性疾患については抗体価の検査を行い、抗体が消えたり、少なくなっている場合は再度予防接種を行うなどの注意が必要です。

1 1. 二次がん

小児がんの治療に使用した放射線や抗がん剤が次のがんを引き起こすことがあります。もともと種類のがんができる再発ではなく、治療に関連して新たにできるがんのことを二次がんといっています。二次がんには固形腫瘍もありますし、白血病もあります。二次がんの場合、二次性脳腫瘍とか二次性白血病などという名で呼びます。中には最初のがんの治療と必ずしも関連性がはっきりしないものもありますが、放射線を照射した部位に新たながんができれば、それはおそらく二次がんであることが多いと思われます。脳腫瘍の治療や白血病・悪性リンパ腫の中枢神経浸潤の治療や予防のために頭部に放射線照射をすると、脳腫瘍が発生することが決して少なくないといわれています。二次性脳腫瘍には悪性度の高いグリオーマと比較的良性的な髄膜腫が多いといわれています。

急性骨髄性白血病の治療後に再び急性骨髄性白血病がおきる場合でも、二回目にかかった白血病細胞の遺伝子や染色体が最初の白血病と異なっていれば、二次性白血病であると診断されることがあります。二次性白血病を起こす抗がん剤にはエトポシド (VP-16) などトポイソメラーゼ II 阻害薬とシクロフォスファミドなどがあります。トポイソメラーゼ II 阻害薬による場合はそれらの薬剤を使用してから 2、3 年以内、シクロフォスファミドでは 5～7 年で二次性白血病が起きると考えられています。現在、トポイソメラーゼ II 阻害薬による二次性白血病では、11 番染色体の q23 の部分に切断点が生じる染色体異常がおこり、MLL というキメラ遺伝子が生じ、それが白血病を起こすことがわかっています。

造血幹細胞移植を受けた場合にも二次がんが発症することがあり

ます。放射線照射と慢性 GVHD が二次がんの発症に関係しているとされています。発がんの部位として特に多いのは肝臓、口腔、甲状腺、頸部などです。

近年増加傾向にある乳がんは、胸部に放射線照射を行った女子の場合、一般の人におこるよりかなり高率に発症するといわれています。

小児がん罹患した人の中には、もともと発がんしやすい因子を持っている人もいるのではないかとされています。成人になってから再度の発がんがおこらないように、あるいはおこっても早期に発見、治療できるように、喫煙などがんの発症率を高めるとされているものを避け、がん検診を必ず受けるなどの注意をおこたらないようにしてほしいと思います。

1 2．心理学的な問題

小児がんにかかったということ自体大変な心理的負担を持つことになります。抑うつ状態が長引く場合も少なくありません。治療が終了し、病気になる前の生活状態に戻っても、再発しないだろうか、本当に完治したのだろうか、入院中の学業の遅れは取りもどせるか、いつまで病院に行かなければならないのか、将来子どもを作れるのだろうか、などなど心配の種はつきないと思います。ましてや目に見える晩期合併症が残っているときなどは、さらに不安は大きくなると思います。こういったことをどのように解決していくかは、本当にむずかしく、これからもっともっと研究を重ね、議論していかなければなりません。悩みがある場合は必ず家族や主治医に相談することが必要だと思います。

13. 小児がん経験者のフォローアップのシステムについて

小児がんの治療がかなり成功するようになった現在、できるだけ晩期合併症の少ない治療を目指すということが最近の医療側の課題になっていることは間違いありません。

しかし現在のところ、小児がんの治療を行う上で避けることができない晩期合併症は非常にたくさんあります。これまでに挙げた晩期合併症の一つ一つの頻度は決して高くはありませんが、このようなことがおこることがあるということを理解し、できるだけそれらを予防する工夫をする必要があるでしょう。

医学は日々進歩していますので、今はまだわかっていないさまざまな晩期合併症があることや、治療法がまだわかっていない晩期合併症について、将来その治療法がわかってくる可能性があります。医師などの医療者はこのような情報を早く得やすい立場にあります。主治医のところに1年に1回ぐらいでも通っていると、そういった新しい情報を得られる機会が多いと思います。とにかく主治医、あるいは治療を受けた病院とは縁を切らないように、もし引っ越しをするときには主治医に相談し、以前受けた治療などについてしっかり教えてもらい、引っ越し先の近くにいる小児がんのことについて詳しい医師を紹介してもらうことが必要です。

小児がんについてのフォローアップができる施設を整備したり、コンピュータを使って小児がん経験者が自分はどうのような検査がいつ必要なのかという情報を自ら得られるようにするなどさまざまなシステムについて、今小児がんを診ている医療関係者のあいだで考えられています。

残念ながら、現在はまだそのようなシステムが完備されていないの

で、小児がん経験者の方々がそれぞれ主治医や治療を受けた病院を通して晩期合併症対策をしていていただきたいと思います。

(前田 美穂 日本医科大学附属病院小児科)

財団法人がんの子供を守る会 発行：2007年7月 最新改訂：2010年5月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccaj-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます (<http://www.ccaj-found.or.jp>)。

① 白血病 ② 悪性リンパ腫 ③ 脳腫瘍 ④ 神経芽腫 ⑤ 肝がん・腎がん・胚細胞腫
⑥ 横紋筋肉腫 ⑦ 骨肉腫・ユーイング肉腫 ⑧ 網膜芽細胞腫 ⑨ その他の腫瘍
⑩ 腫瘍に関わる(遺伝性)疾患 ⑪ 造血幹細胞移植 ⑫ 晩期合併症

カット：永井泰子

⑫