

Ⅶ  
治療終了後の諸問題



小児がんは、現在約70パーセント、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起こってくる場合があります。以前のように小児がんが治ることが少なかった時代にはわかってい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、この原稿を書いている時点ではまだ定まっていません。これまでは「晩期障害」と呼んでいましたので、取りあえず本稿ではそのように書くことにいたします。

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たちやそのご家族にも、晩期障害について現在どのようなことがわかってきているかを知っていただくことは、とても大切なことだと思います。この章では、晩期障害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。

どのような晩期障害が出やすいかは、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。晩期障害の代表的なものについて、少し詳しく述べてみます。

## 1 成長への影響

### (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、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ため、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から、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障害の一つに、頭部に放射線を当てることによって、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。五、六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、とく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が低い人がいます。しかし最近では、頭部に放射線を当てないでも、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が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当てること大きな原因だとされています。

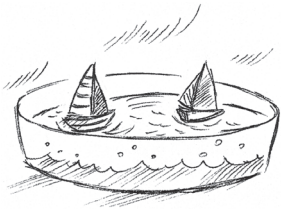
最近、低身長の人に成長ホルモンの注射をして身長を伸ばす、といった治療法が普及してきました。小児がんの治療が原因で低身長になっても、この治療方法が有効な場合が多く見られます。ただし、成長ホルモン治療によって別の悪性腫瘍が発生（二次がんの発症）したり、もとの病気が再発するなどの危険性については完全に否定されてはいません。

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当てたことにより、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（標準偏差値の二倍）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ふく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出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には体重の過剰な増加は治療終了後の一年が最も多いといわれています。



## 2 内分泌

内分泌の中の成長ホルモンに関しては先に述べましたので、ここではそれ以外の内分泌について紹介します。

### (1) 生殖機能、妊娠・出産

男子では、両側の精巢(睾丸こうがん)を手術で取ってしまうと不妊になるわけですが、そのほか精巢(睾丸)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当てた場合にも無精子症となり、子どもがでなくなることが少なくありません。精巢(睾丸)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、サイ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。サイクロフォスファミドの総用量が体表面積1平方メートルあたり7.5グラム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当てた場合に卵巣機能に障害を残し、月経が発来しても三十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当てた場合、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せんが、実際には難しい問題も多いと思われる。

また、頭部に放射線を当てた場合、月経の開始が早まることが多いといわれています。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さまざま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、アルキル化剤を使用した男子と横隔膜わっかくまく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

晩期障害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当てた場合などです。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でることがあります。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

中枢神経には、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



パ腫の中樞神経浸潤しんじゆん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、髄注ずいちゆう、メソトレキセ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。

症状は、麻痺まひ、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、脊髄炎せきずいえん、もやもや病、脳動脈瘤などが晩期障害としてみられることもあります。とくにてんかんは、脳腫瘍などのものと病気と関係があるもの、白質脳症などの晩期障害が原因でおこるもの、そして、器質的な原因がなく起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で初めて脳の白質部分に変化や、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が発見されることがあります。まれに海綿状血管腫の部分に出血がおこることがありますが、ほとんどの人で症状がないといわれています。

そのほか、脳のまま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でることがあります。

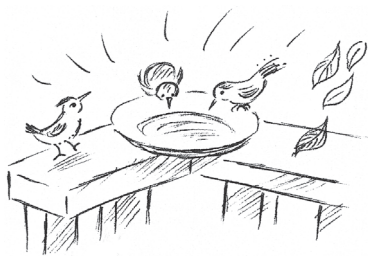
## 4 内臓など

### (1) 心臓

晩期障害の中でも生命に関わる重大なもの一つに心機能障害があります。原因となるも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）、アクリラルビシン（アクラシノン）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發揮してきます（しんどくせい心毒性という言葉を使うこともあります）。それが昂（たか）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、生命を脅かすこととなります。

男子より女子に、また五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、思春期になり身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。まった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くるという人もいます。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ことであります。



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控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当てていると、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かんどうみやくしつを起こすリスクの-highいことが指摘されています。

## (2) 肝臓

小児がんの晩期障害として、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つてから出てくることは多くないといわれています。たまにMTX使用後に肝機能障害が残るといふ報告はありますが、ほとんどが一過性です。

輸血後のC型肝炎は、一九九二年以前に輸血を受けた人の中に比較的多く見られます。一九八八年末にC型肝炎ウイルス(HCV)が確認され、日本では一九八九年に、献血された血液について日赤で第一次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。一九九二年二月に第二次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。つまり一九九二年春以降に輸血を受けた場合はほとんどHCV感染を受けずむよ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パーセントがHCV抗体陽性となつていといわれ、そのうちの約70パーセントはHCV抗原が陽性であり、慢性肝炎になる可能性を強く持つてゐることになります。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癌になることがあります。

### (3) 胃腸

胃や腸管に晩期障害が起こる頻度は低いといつてよいでしょう。腹部に放射線照射を受けた場合に慢性の炎症から吸収不全を起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障害の一つといえます。胸部への放射線照射が原因で食道の狭窄きょうさくが起きることがあります。

### (4) 腎臓

腎機能障害の発症は、腎臓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。

#### (5) 呼吸器

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はいせんいししょうがあります。ブレオマイシンについては、総投与量が400Uを越えると10パーセントに肺の線維化が起きるとか、総投与量とは関係なく約5パーセント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障害として、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。

#### (6) 骨密度、大腿骨頭だいたいこつとう、歯

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、まだはつきりわかっていませんが、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、その部位の壊死えしを起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。とくに十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かどうか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障害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。



歯の欠損や矮小歯わいしょうしなどの歯の発育異常は、頭部に放射線を当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。とくに五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。

## 5 免疫能

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場合があります。免疫の状態は半年ぐらいすると徐々に戻ってきますが、回復する期間に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いわれています。治療終了後一、二年したら主治医と相談し、麻疹ましんや風疹ふうしん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。



## 6 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。もと同じ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言っています。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。なかには最初のがんの治療と必ずしも関連性はありませんが、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・悪性リンパ腫の中樞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（ずいまくゆ）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起きる場合でも、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）などトポソメラゼII阻害薬とサイクロフォスファミドなどがあります。トポソメラゼII阻害薬による場合はそれらの薬剤を使用してから二〜三年以内、サイクロフォスファミドでは五〜七年で二次性白血病が起きると考えられています。現在、トポソメラゼII阻害薬による二次性白血病では、11番染色体のq<sup>23</sup>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、一般の人に起こるよりかなり高率に発症するといわれています。

小児がんに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起らないように、あるいは起こっても早期に発見され治療できるように、喫煙などの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らないようにしてほしいと思います。

## 7 心理的な問題

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もどっても、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障害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、これからもっともつ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。

## 8 小児がん経験者のフォローアップについて

小児がんの治療がかなり成功するようになった現在、できるだけ晩期障害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障害は非常にたくさんあります。これまでに挙げた晩期障害の一つ一つの頻度は決して多くはありませんが、このようなことが起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障害があることや、治療法がまだわかっていない晩期障害について、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。主治医のところ年に一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作りについて、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作り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障害対策をしていただきたいと思います。

(前田美穂)

