

臨床研究

小児がん経験者の長期フォローアップ
— 治療関連二次がんを中心に —Long Term Follow up for Childhood Cancer Survivor
— Focusing on Therapy-related Second Malignant Neoplasms —馬場みのり 浅見恵子 渡辺輝浩 小川 淳
Minori BABA, Keiko ASAMI, Akihiro WATANABE and Atsushi OGAWA

要 旨

近年、小児がんの治療成績向上に伴い種々の晩期合併症が明らかになりつつある。特に生命予後に直結するものとして二次がんが挙げられる。一般的に短期的には造血器腫瘍、長期的には上皮性腫瘍を中心とした固形腫瘍の発症頻度が高いと言われており、当院における治療関連二次がんに関する調査についても同様の結果が得られた。今後小児がん経験者の生存率が上昇するにつれ、二次がん発症率も増加することが予想される。治療内容や治療後からの期間等に留意し二次がんの早期発見に努める必要があるとともに、生涯にわたるフォローを要するため、患者自身の自覚啓発、内科等の成人科との知識の共有や協力体制の整備も重要となってくると考えられる。

I. はじめに

近年、小児がんの治療成績の向上はめざましいが、一方で種々の身体的晩期合併症が明らかになりつつある。頻度が高いものに内分泌障害、低身長等があるが、頻度は低いものの生命予後に直接関係するものとしてアントラサイクリン系の心筋障害、輸血での肝炎ウイルス感染による慢性肝炎、そして二次がんが挙げられる。そのなかでも、二次がんについては他国の調査で明らかになりつつあるが、本邦での発生率や背景についてはいまだ明らかになっていない。そこで今回、当院における治療関連二次がんの発症率を明らかにするため、また長期フォローアップに役立てるため、後方視的に調査を行った。

II. 方法

1. 対象

1978年1月1日～2012年12月31日に当院で小児がん（脳腫瘍を除く）と診断され、2か月以上生存した全症例。

2. 調査内容

性別、生年月日、一次がんの診断名、診断年月日、治療内容、全経過年数、二次がんの診断名、診断年月日、病理診断や染色体・遺伝子異常、治療内容、転帰について調査した。

III. 結果

対象期間に当院で小児がんと診断された664名中、12名に二次がんの発症を認めた。664名中、2012年12月31日時点での生存者は462名であった。生存者を一次がん診断後の経過年数に応じて5年ごとに区分すると、生存期間5年以上10年未満の群が最も多く、最長は34年9か月であった。（図1）

二次がんを発症した12名は男性4名、女性8名であり、一次がん発症年齢は1歳4か月～13歳11か月（中央値 7歳2か月）であった。疾患の種類は急性リンパ性白血病（ALL）1名、急性骨髄性白血病（AML）5名、ランゲルハンス組織球症（LCH）1名、神経芽細胞腫（NB）2名、肝芽腫（HB）1名、腎芽腫（Wilms）1名、ユーイング肉腫（ES）1名であった。治療は全例で化学療法を施行されており、局所照射3名、TBI（Total Body Irradiation）2名、骨髄移植2名、

手術5名であった。(表1, 2)

二次がん診断名はAML4名, 骨髓異形成症候群(MDS)1名, 腎癌, 舌癌, 甲状腺癌各1名, 乳癌2名, 骨肉腫(OS)1名, ES1名であり, 7歳11か月~34歳3か月(中央値 16歳10か月)で発症していた。二次がんの発症時期は, 治療終了後5年未満に5人, 5年以上10年未満に2人, 10年以上15年未満に1人, 15年以上20年未満に2人, 20年以上25年未満に1人, 30年以上35年未満に1人の発症を認めた。一次がん治療終了後5年以内の発症は5名, 5年以降の発症は7名であった。発症までの期間は平均9年1か月(治療中~25年4か月)であった。二次性造血器腫瘍は治療終了後平均5年7か月, 二次性固形腫瘍は平均11年7か月で発症していた(治療中発症は治療後0

年として計算した)。(表3) 二次性固形腫瘍の病期はStage0~Ⅲで, 上皮性腫瘍が多かった。二次性造血器腫瘍に関しては, 1例のみ, 一般的に治療関連と考えられているt(9:11)転座を有していた。二次がん発症者の転帰は10名が生存, 2名が死亡(AML 2名)していた。

IV 考察

Childhood Cancer Survivor Studyによると, 累積発症率は20年:3.2%, 30年:7.9%と年次推移とともに増加したと報告されていた。^{1,2,3)} また, 厚生労働省科学研究班(黒田班)によると, 日本での累積発症率は10年:1.4%と算定され, 20年:3.0%, 30年:8.1%と推定されていた。⁴⁾ さらに, Bhatiaらによれ

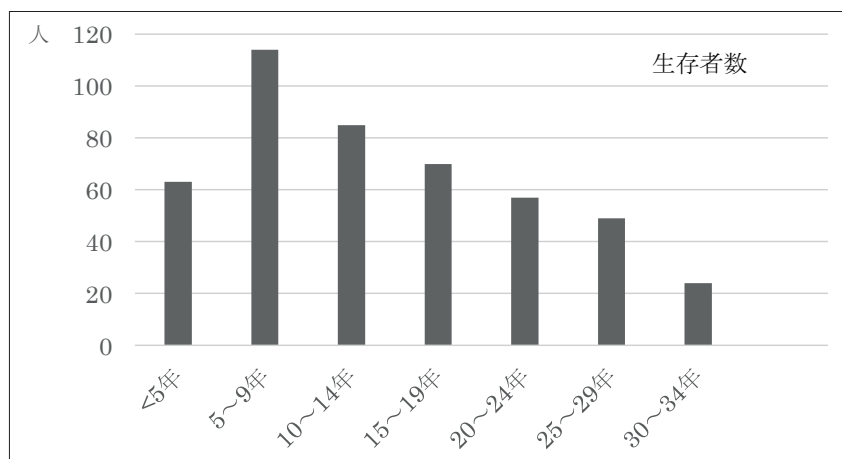


図1 一次がん診断後の生存期間

表1 一次がん発症時

No	性別	初診時年齢	一次がん	Stage/ Risk	染色体・遺伝子異常
1	F	8y7m	NB	IVA	
2	M	2y11m	NB	III	
3	M	3y4m	ALL	low risk	
4	M	2y1m	LCH		
5	F	1y4m	HB	IV	
6	F	5y11m	AML		t(5;13)(q15;q12) -7
7	F	11y2m	AML		
8	F	6y2m	Wilms	II	
9	F	8y3m	AML		t(15;17)
10	F	13y11m	AML		
11	F	8y9m	ES	focal	
12	M	11y11m	AML		t(15;17) PML-Rar α

NB: neuroblastoma, ALL: acute lymphoblastic leukemia, LCH: Langerhans cell histiocytosis, HB: hepatoblastoma, Wilms: Wilms tumor, AML: acute myelogenous leukemia, ES: Ewing sarcoma

表2 一次がんの治療内容

No	一次がん	DOX (mg/m ²)	CPM (g/m ²)	IFM (g/m ²)	VP16 (g/m ²)	CDDP (mg/m ²)	CBDCA (mg/m ²)	CRT	Rad	TBI	BMT
1	NB	444	41.1	126	5	900	6300		41Gy		
2	NB	354	28.2			540	3150		36Gy		
3	ALL	309	15.6	1.35	4.35			18Gy		13.2Gy	allo
4	LCH	330	8.05		2.47						
5	HB	414	36	36	3.0		3000				
6	AML	276			1.2						
7	AML	403	4.8							12Gy	allo
8	Wilms	300							26Gy		
9	AML	323	4.8								
10	AML	323	4.8								
11	ES	375	10.8	72							
12	AML	246									

DOX: doxorubicin, CPM: cyclophosphamide, IFM: ifosfamide, VP-16: etoposide, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, CRT: cranial radiation therapy, Rad: radiation, TBI: total body irradiation
BMT: bone marrow transplant

表3 二次がんの概要

No	二次がん	年齢	一次がん	一次がん治療終了 からの年数	転帰	病理診断	染色体・ 遺伝子異常	二次がんの治療
1	MDS	15y8m	NB	1m	一次がん 再発死亡		11p+,17q-	BMT
2	RCC	16y10m	NB	10y10m	無病生存	他院で不明		Ope
3	TC	17y5m	ALL	3y3m	三次がん 有病生存	Squamous cell carcinoma		Ope+Rad
4	ES	8y5m	LCH	0m	無病生存			Ope+Cx
5	AML	7y11m	HB	5y6m	二次がん死亡		t(9;11)(p22;q23) MLL-AF9 trisomy6	BMT
6	AML	10y6m	AML	4y	無病生存			BMT
7	BC	34y3m	AML	21y6m	無病生存	Ductal carcinoma in situ		Ope
8	ThC	32y10m	Wilms	25y4m	無病生存	Papillary carcinoma		Ope+Ra
9	BC	28y4m	AML	15y1m	無病生存	Papillotubular carcinoma		Ope
10	AML	32y4m	AML	16y5m	無病生存	Granulocytic sarcoma		BMT
11	OS	14y11m	ES	5y1m	無病生存			Ope+Cx
12	AML	15y3m	AML	1y11m	無病生存		t(8;21) AML1-MTG8	BMT

MDS: myelodysplastic syndrome, TC: tongue cancer, ES: Ewing sarcoma, AML: acute myelogenous leukemia, BC: breast cancer, ThC: thyroid cancer, OS: osteosarcoma, NB: neuroblastoma, ALL: acute lymphoblastic leukemia, LCH: Langerhans cell histiocytosis, HB: hepatoblastoma, Wilms: Wilms tumor

ば造血器腫瘍の発症率は治療終了後15年でプラトーに達し、固形腫瘍の発症率は時間経過とともに指数関数的に上昇していた。発症までの中央値は、造血器腫瘍で10年以内と短く、固形腫瘍では10年以上と長かった。⁵⁾

当院における調査では、小児がんと診断された664名中12名に二次がんが発症していたが、生存者のうち約4割が治療終了後10年未満であった。一次がん治療終了後から二次がんの発症までの期間

は、全体で平均9年1ヶ月、二次がんのうち造血器腫瘍（二次性造血器腫瘍）は平均5年7か月、固形腫瘍（二次性固形腫瘍）は平均11年7か月であった。前述の報告を考慮すると、当院でも今後10年、20年と年を経るにつれ二次がん発症者数が増加し、それに伴い累積発症率も上昇することが予想される。また治療終了後からの経過年数によって注意すべき二次がんの種類が異なること、また重点的にフォローしなければいけない箇所が異なることが示唆される。

二次がんの予後についての報告は少数であるが、Schmiegelowらの報告では、二次性造血器腫瘍を発症した場合の10年生存率は34.6%、中枢神経腫瘍の場合は24%、上皮性腫瘍の場合は75.3%と予測されていた。⁶⁾ 当院の二次がん症例の生存率も二次性造血器腫瘍の場合では60%と低かったが、二次性固形腫瘍の場合では上皮性腫瘍が多く、100%と保たれていた。また今回の調査では、二次性固形腫瘍は7人中4人が当院の長期フォローアップ外来にて発見されていた。また二次がん発症からの観察期間は短い、二次性固形腫瘍の場合は上皮性腫瘍を主体とした成人癌が多く、早期発見により治癒できる可能性が高いことが示唆される。

国内の長期フォローアップガイドラインでは、二次性造血器腫瘍に対して、化学療法施行後10年間は最低年1回の血液検査を推奨している。二次性固形腫瘍に対しては、放射線療法施行例に年1回、照射部位とその周囲の観察と、照射野に含まれた臓器のフォローを推奨している。例えば25歳以降の乳癌検診の施行と40歳以降も年1回のマンモグラフィー、40歳以降の年1回の便潜血検査等である。COG (Children's Oncology Group) ガイドラインでは、ハイリスク症例に関しては乳癌の場合は照射後8年以降か25歳になった時のどちらか遅い方を選択してマンモグラフィーを行うこと、結腸・直腸癌は照射後10年後か25歳になった時のどちらか遅い方を選択して5年に1回内視鏡検査を行うことを推奨している。しかし、最近になり放射線療法非施行例に対しても乳癌のリスクが増加するとの報告があった。これは小児がん経験者に潜在的にがんになりやすい遺伝子異常が隠れているからと考えられ、小児がん経験者では早期の乳癌スクリーニングが必要と報告されている。⁷⁾ 当院の症例でも放射線療法非施行例で乳癌が発症しており、放射線療法の有無にかかわらず、早期の二次性固形腫瘍のスクリーニングの必要性がうかがえる。

前述したように、二次性造血器腫瘍は治療終了後15年でプラトーに達するが、二次性固形腫瘍は10年以降経時的に、指数関数的に増加していく。このため、生涯を通じた長期にわたるフォローが必要であり、本人の自覚が重要となってくる。成人になる前から、例えば小学校入学時、中学校入学時、高校入学時等の節目に、治療後の影響を年齢に合わせて繰り返し説明し、治療終了後も外来通院を続ける重要性を患者自身に自覚してもらう必要がある。一生涯のフォローのため、内科等の成人科の協力体制の整備や、いずれは成人科への移行も考慮しなければならない。成人科主体となった時に患者自身に自覚がなければ、通院を自己中断してしまう危険がある。現状では成人を機に全てを成人科に任せることは難

しく、小児科医が主となり、各科と連携をとっていることが多いと思われる。しかしいつかは患者本人が積極性をもって、がん検診や職場検診等も利用しながら、自身の健康管理と二次がんの早期発見に努めるようにならなければならない。そして今後ますます小児がん経験者が増加していくことが予想されるため、小児がん経験者の二次がんについて成人領域の先生方に広く知ってもらうとともに、成人した小児がん経験者の長期フォローも担える腫瘍内科医の育成にも力を注いでいく必要がある。

V おわりに

小児がん経験者の二次がん発症について、欧米と同様の特徴が当院にもあることが今回の調査で判明した。今後、本邦においても小児がん経験者の生存率上昇に伴い、二次がん発症率も増加すると考えられる。短期的には造血器腫瘍、長期的には固形腫瘍の発症頻度が高く、それらを念頭に置いた長期フォローアップを行い、早期発見に努める必要がある。また、長期フォローにおいては本人の自覚、成人科との協力体制と長期フォローを担える腫瘍内科医の育成が必要不可欠と考えられる。

VI 文献

- 1) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al: Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Finding From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol*, 27(14): 2356-2362, 2009.
- 2) Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al: Second Malignant Neoplasms in Five-Year Survivors of Childhood Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 93(8): 618-629, 2001.
- 3) Friedman DL, Whitton, Leisenring W, et al: Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 102:1083-1095, 2010.
- 4) 黒田達夫: 小児がん経験者の晩期合併症及び二次がんに関する長期フォローアップシステムの整備に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業「小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書.p1-16. 2014.
- 5) Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*, 21(23): 4386-4394, 2003.
- 6) Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al: Second Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 31(19): 2469-2470, 2013.
- 7) Henderson TO, Moskowitz CS, Onel K, et al: Breast cancer in childhood cancer survivors not treated with chest-directed radiation in the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Clin Oncol* 32:5s,2014.