小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン

JPLSG長期フォローアップ委員会
長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ
編

責任編集
前田 美穂
日本医科大学小児科教授

医薬ジャーナル社

小児がん治療後の
長期フォローアップガイドライン

JPLSG長期フォローアップ委員会
長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ
編

責任編集
前田 美穂
日本医科大学小児科教授

医薬ジャーナル社

序

このたび，日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）長期フォローアップ委員会の皆さんの多大なご努力で，小児がん治療後の長期フォローアップガイドラインを上梓することができました。長期フォローアップという言葉は，比較的耳新しく，わが国では 2005 年 1 月に JPLSG に設置された長期フォローアップ委員会の名称が端緒です。

小児がんは，この 40 年間に著しく治療が進歩して不治の病から 80%に治癒が期待できる病気になり，多くの小児がん経験者が病気を克服して長期生存しています。しかし，小児がん経験者の長期予後や生活の質(QOL)の実態が明らかになるにつれ，放射線照射や抗がん剤治療などによる様々な晩期合併症をはじめ，療養生活を通じた心の問題や就労・自立などの社会的問題を抱えていることが明らかになり，それらを予防・治療・支援するための長期フォローアップの重要性が認識されるようになりました。JPLSG 長期フォローアップ委員会では，これらが小児がん全体に共通する問題であるとの認識のもと，その実態把握とあり方の検討が行われ，これまでに小児がん長期フォローアップに関する様々な情報発信やツールの開発がなされ，それらは診療現場で活用されてきました。

2007 年度には，厚生労働省の研究班によってモデル拠点病院が指定され，小児がん長期フォローアップ体制の整備とあり方の検討も進められました。そして，2013 年に指定された小児がん拠点病院の整備指針の中に「長期にわたって，患者およびその家族の不安，治療による合併症および二次がんなどに対応できる体制を整備すること」が謳われ，今や，長期フォローアップは小児がん診療に不可欠なものになりました。本書は，小児がん患者のフォローアップに必要なガイドラインが，病態別だけでなく疾患別に記載されており，実際の診療で使いやすいように配慮されています。ただし，重大で特有な晩期合併症が多い造血細胞移植を受けられた方の長期フォローアップのガイドラインは，現在，日本造血細胞移植学会で作成中ですのでお待ち下さい。

小児がん患者の長期フォローアップを可能にするには，まずは医療者と患者がその必要性について共通の理解を持つことが大切です。そのためには，本人に対して病名，病態，治療内容について正しく説明しなくてはなりません。小児がん経験者が受けた治療全体と今後に起こりうる問題をまとめたサマリーを作成し，患者に説明しながら手渡すことが，共通理解の第一歩です。フォローアップの必要性を双方で理解できた後の受け皿として，経験者がスムーズなフォローアップを受けられる体制，すなわち，さまざまな晩期合併症のスクリーニングおよび治療に対応できる診療体制が求められます。また，小児期から成人期に移行する際の担当者の円滑な引き継ぎが大切であり，小児がん経験者と医療者の信頼関係を継続できる体制が求めら

れます。

一方，小児がん経験者側からみると，いつでも必要な情報を入手でき，悩みを相談でき，適切な医療機関を受診できることが望まれます。関係する医療機関の数に関わらず，様々な分野の専門家間のスムーズな連携が構築されることで小児がん経験者が安心して暮らすことができます。また，スクリーニングに要する医療費に対して配慮することや，経済的支援が得られるような仕組みづくりも大切です。

本書が，小児がん診療を担当している医師やコメディカルの方だけでなく，治療終了後の長期フォローアップに関わる様々な診療科医師や職種の方に小児がん長期フォローアップの重要性を認識していただく一助になり，実臨床の参考になれば幸いです。米国小児がん研究グループ(COG)では，長期フォローアップガイドラインの作成に対して特別専門委員会が設けられていますが，その各領域委員は医師だけでなく必ず小児専門看護師が入り，必要に応じて他職種の委員も参加しています。今後，各医療現場において，医師以外の医療者が専門的に長期フォローアップ診療に関わる体制づくりに努めることで，小児がん長期フォローアップの専門的な担い手が育成されていくことを期待します。

なお，本ガイドラインについて何かお気づきの点がありましたら，是非，JPLSG 長期フォローアップ委員までご一報ください。

最後に，本書の出版に当たり，ガイドラインの作成と執筆にご尽力いただいた JPLSG 長期フォローアップ委員会（委員長：前田美穂，前委員長：石田也寸志）の皆様，助成をいただいた NPO 法人ゴールドリボン・ネットワーク（理事長：松井秀文），そして，医薬ジャーナル社の河田昌美氏，朝倉真穂氏に深謝いたします。

2013 年 11 月

独立行政法人国立病院機構
名古屋医療センター臨床研究センター
堀部 敬三

編者・執筆者一覧

◆編集

JPLSG 長期フォローアップ委員会
長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ〈メンバー〉

前田　美穂　日本医科大学小児科教授

堀　浩樹　三重大学理事・副学長

前田　尚子　独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター第 2 小児科医長

早川　晶　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科准教授

清谷知賀子　独立行政法人国立育成医療研究センター
生体防御系内科部腫瘍科

石田也寸志　愛媛県立中央病院小児医療センター長

◆責任編集

前田　美穂　日本医科大学小児科教授

◆執筆者一覧（執筆順）

堀部　敬三　独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター長 / 小児科部長

前田　美穂　日本医科大学小児科教授

堀　浩樹　三重大学理事・副学長

早川（はやかわ）　晶（あきら）	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科准教授
前田（まえだ）　尚子（なおこ）	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター第 2 小児科医長
清谷知賀子（きよたにちかこ）	独立行政法人国立育成医療研究センター 生体防御系内科部腫瘍科
福田（ふくだ）　稔（みのる）	名鉄病院小児科部長
石田也寸志（いしだやすし）	愛媛県立中央病院小児医療センター長
米本（よねもと）　司（つかさ）	千葉県がんセンター整形外科部長
陳（ちん）　基明（もとあき）	日本大学医学部付属板橋病院小児科外来医長 / 准教授
力石（りきいし）　健（たけし）	東北大学病院小児科
柳澤（やなぎさわ）　隆昭（たかあき）	埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター脳脊髄腫瘍科 小児脳脊髄腫瘍部門長 / 埼玉医科大学脳神経外科准教授
大園（おおぞの）　秀一（しゅういち）	久留米大学小児科
栗山貴久子（くりやまきくこ）	あいち小児保健医療総合センター心療科診療科医長
河上（かわかみ）　智美（ともみ）	日本歯科大学生命歯学部小児歯科学講座講師
瓜生（うりゅう）　英子（ひでこ）	独立行政法人国立国際医療研究センター病院小児科
浅見（あさみ）　恵子（けいこ）	新潟県立がんセンター新潟病院小児科部長
山口（中上）悦子（やまぐち（なかがみ）えつこ）	大阪市立大学大学院医学研究科医療安全管理学講師

本ガイドラインの使用にあたって

本ガイドラインは，小児がんの長期フォローアップを，日本のどこにいても同じように受けられることを目標に作成されています。小児がん患者のフォローアップは，小児がん経験者であればだれでも全てが同じというわけではなく，疾患そのものや受けた治療，治療中の合併症などによって異なります。最初に記載されているフォローアップレベルは，受けるフォローアップをその強度により5段階6リスクレベルに分けてあり，これに従ってフォローアップをしていただきたいと思います。

今回の長期フォローアップガイドラインの特徴は，疾患別にフォローアップの方法が述べられていることです。ここはCOG（Children Oncology Group）等諸外国のものとの大きな違いです。ただしこの疾患別の項では，全ての治療に対して述べられているわけではなく，その疾患で比較的多く使用されている治療に関してのフォローアップについてのみ述べられています。この判断は，ガイドライン作成ワーキンググループがさせていただきました。たとえば，以前は急性骨髄性白血病であっても全脳照射が行われていた場合がありますが，これは決して一般的なことではなかったと思われますので，今回のガイドラインでは除外しています。ただし，疾患によって多少違いがあり，一律ではないことをご了承いただきたいと思います。各疾患別フォローアップガイドラインの項のあとに，各疾患ごとのフォローアップスケジュールの表を入れました。治療終了時（ただし，維持療法のある疾患については強化療法終了時と全ての治療終了時を示しました），治療終了1年後から4年後，そして，治療終了5年以降について示してあります。ただし，神経芽腫については，進行神経芽腫に限らせていただきました。また，疾患別フォローアップのガイドラインおよびスケジュール表の中には，再発徴候の診察や検査に関したことは，記載していませんので，必要に応じて，そちらの診察や検査はしていただくことになります。

さらに，症状や臓器別に注意した方がよい点なども確認したいことがあると思いますので，それらからも調べられるように「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン」という項目を作りました。さらに疾患や受けた治療にかかわらず起こりうる心理的・社会的な問題などをまとめた「Ⅳ．心理的・社会的フォローアップガイドライン」もあります。この中には，心理的な問題，社会的な問題の他，健康管理や教育，小児がん経験者に少なくない易疲労の問題も取り上げてあります。

その他に「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」と「Ⅵ．予防接種ガイドライン」を作成しました。

資料として，身体計測や内分泌・腎機能に関連した基準値，アントラサイクリンの換算表，

抗がん剤の略語一覧，COG ガイドラインの一部の和訳などを載せました。

小児がん経験者の長期フォローアップは，まだ経験の少ない分野であり，エビデンスに基づいてのガイドラインの作成が非常に困難です。そのため，本ガイドラインは，EBM（evidence-baced medicine）に基づくものばかりではなく，ある程度の経験的な事象も加味されて作成されています。一方，小児がんの長期フォローアップガイドライン作成における世界的な方向として，2011 年より米国，およびヨーロッパ，アジアの代表として日本の研究者が参加している「International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group」が作成している長期フォローアップガイドラインの考え方を取り入れており，このような意味では，世界的なコンセンサスと合致しているといえます。ただし，疾病そのもの，疾病治療に対する反応，合併症治療あるいは診断方法などは，各国の独自性，人種差があると考えられますので，そういったことを考慮していることも追記させていただきます。

なお，長期フォローアップとして，非常に重要と考えられる造血細胞移植後の長期フォローアップについては，現在，日本造血細胞移植学会のガイドライン委員会が成人と小児についてのガイドラインを作成中であり，そちらを参考にしていただきたいと思います。

小児がんの長期フォローアップは，同じ疾患，同じ治療がなされていても各個人で異なることが大変多く，本ガイドラインの通りフォローアップをしなければならないというものではなく，本ガイドラインが長期フォローアップを行う医療者の方の参考になればと言う思いで作成したことを最後に申し述べたいと思います。

ガイドラインは，少なくとも数年に 1 度の改訂を考えております。徐々に信頼できる検討も増加し，それらに基づいたガイドラインの作成が出来ると考えております。使用に際してのご意見，感想などを長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループまでお寄せいただけると幸いです。

JPLSG 長期フォローアップ委員会
長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ
前田 美穂

目　次

序（堀部 敬三）
編者・執筆者一覧
本ガイドラインの使用にあたって（前田 美穂）

Ⅰ．フォローアップレベル
❶ フォローアップレベルについて ……（堀 浩樹） 12
❷ フォローアップレベル表 ……（堀 浩樹） 15

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン
❶ 急性リンパ性白血病 ……（前田 美穂） 18
❷ 急性骨髄性白血病 ……（堀 浩樹） 29
❸ 乳児急性リンパ性白血病 ……（早川 晶） 33
❹ 非ホジキンリンパ腫 ……（前田 尚子） 48
❺ ホジキンリンパ腫 ……（前田 尚子） 64
❻ ランゲルハンス細胞組織球症 ……（清谷 知賀子） 77
❼ 神経芽腫 ……（前田 尚子・福田 稔） 86
❽ 肝芽腫 ……（堀 浩樹） 104
❾ Wilms 腫瘍 ……（石田 也寸志） 109
❿ 骨肉腫 ……（米本 司） 121
⓫ 横紋筋肉腫 ……（堀 浩樹） 130
⓬ Ewing 腫瘍 ……（陳 基明） 146
⓭ 胚細胞腫瘍（中枢神経腫瘍を除く）……（力石 健） 162
⓮ 網膜芽細胞腫 ……（柳澤 隆昭） 169
⓯ 中枢神経腫瘍 ……（清谷 知賀子） 178

疾患別フォローアップスケジュール
❶ 急性リンパ性白血病 ……（前田 美穂） 200
❷－１）急性骨髄性白血病（造血細胞移植例を除く） ……（堀 浩樹） 202
　　２）急性骨髄性白血病（造血細胞移植例を含む） ……（堀 浩樹） 204

❸ 乳児急性リンパ性白血病 ……（早川 晶）206
❹ 非ホジキンリンパ腫 ……（前田 尚子）208
❺ ホジキンリンパ腫 ……（前田 尚子）210
❻ ランゲルハンス細胞組織球症 ……（清谷 知賀子）212
❼ 進行神経芽腫 ……（前田 尚子・福田 稔）214
❽ 肝芽腫 ……（堀 浩樹）216
❾ Wilms 腫瘍 ……（石田 也寸志）218
❿ 骨肉腫 ……（米本 司・前田 美穂）220
⓫ 横紋筋肉腫 ……（堀 浩樹）222
⓬ Ewing 腫瘍 ……（陳 基明・前田 美穂）224
⓭ 胚細胞腫瘍（中枢神経腫瘍を除く）……（力石 健）226
⓮ 網膜芽細胞腫 ……（柳澤 隆昭・前田 美穂）228
⓯ 中枢神経腫瘍 ……（清谷 知賀子）230

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

❶ 神経系 ……（前田 美穂）234
❷ 認知 ……（大園 秀一・栗山 貴久子）237
❸ 内分泌系 ……（清谷 知賀子）241
❹ 骨・筋・軟部組織・皮膚の合併症 ……（堀 浩樹）251
❺ 口腔組織・歯牙 ……（河上 智美・前田 美穂）255
❻ 眼 ……（前田 美穂）257
❼ 耳・聴力 ……（大園 秀一）259
❽ 心臓 ……（前田 美穂）261
❾ 肺・呼吸器 ……（力石 健）265
❿ 消化器・肝臓 ……（早川 晶）268
⓫ 腎・泌尿器 ……（早川 晶）270
⓬ 妊孕性 ……（前田 尚子）274
⓭ 二次がん ……（瓜生 英子・石田 也寸志）278

Ⅳ．心理・社会的フォローアップガイドライン

❶ 精神・心理学的問題 ……（栗山 貴久子）284

❷ 社会的問題：保険，就職，結婚 ……（浅見 恵子・石田 也寸志）291
❸ 小児がん治療終了後の教育的問題 ……（山口〔中上〕悦子）294
❹ 健康管理・健康教育 ……（山口〔中上〕悦子）298
❺ 易疲労に関する問題 ……（瓜生 英子・山口〔中上〕悦子）302

Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン
……（前田 美穂）306

Ⅵ．予防接種ガイドライン ……（堀 浩樹）312

資　料
❶ 身長・体重曲線……318
❷ 性別・年齢別・身長別肥満度の算出……320
❸ 性別・身長別肥満度の算出……321
❹ 肥満度判定曲線……322
❺ 日本人小児の BMI パーセンタイル曲線 ……326
❻ 思春期の Tanner 分類 ……327
❼ 血中テストステロン・エストラジオールの経年齢的変化……329
❽ eGFR 男女・年齢別早見表……330
❾ 小児血清シスタチンＣ基準値……332
❿ 成人における血圧値の分類……332
⓫ 健診用の高血圧基準……333
⓬ アントラサイクリン換算表 ……（前田 美穂）333
⓭ 抗がん剤の略語一覧 ……（早川 晶）334
⓮ COG ガイドラインの要約 ……（石田 也寸志）335

謝　辞
……（JPLSG 長期フォローアップ委員会長期フォローアップガイドライン
作成ワーキンググループメンバー一同）351

索　引 ……352

Ⅰ．フォローアップレベル

Ⅰ．フォローアップレベル

❶ フォローアップレベルについて

はじめに

1．治療内容を総合的に評価した上でのフォローアップの指標である（**表**）。
2．晩期合併症の内容とリスクに基づいて，長期フォローアップの対象者，フォローアップやケアの提供者，コンタクトの頻度，内容（概略）を示している。
3．個々の薬剤の使用量に対応したフォローアップ・プランをガイドするものではない。
4．治療終了後，５年以上を経過した小児がん患者・経験者を対象にしている。
5．治療中の急性合併症に起因する後遺症，慢性的病態がある場合，別途，フォローアップ・プランを計画することが望ましい。
6．輸血の既往のある患者でＣ型肝炎ウイルス（HCV），Ｂ型肝炎ウイルス（HBV），ヒトＴ細胞白血病ウイルス１型（HTLV-1）が陽性の場合は，別途，フォローアップ・プランを計画することが望ましい。
7．成人期以降に電話・郵送による予後調査に移行する患者では，妊孕性，生活習慣病，二次がん，心理的問題および社会参加状況を確認し，必要に応じ，長期フォローアップ外来を受診するよう指示する。
8．網膜芽細胞腫患者における眼科受診，骨肉腫患者における整形外科受診などの専門診療科でのファローアップについては，専門診療科のフォローアップの方針を考慮してフォローアップ計画を立案する。
9．同様の副作用を有する薬剤の併用による複合的な作用，あるいは化学療法剤と放射線との併用による作用については本基準を用いて評価することはできない。薬剤の投与量を基準薬剤に換算するなどして評価することが望ましい。
10．本ガイドラインの内容は，数年毎に見直しを行う。

Q & A

Q1　化学療法のレベルが 2 または 3 ですが，晩期合併症の合併が既にある場合はどのレベルに分類しますか？

A1　レベル 5（要介入群）になります。

Q2　晩期合併症がありましたが，治療により日常生活に支障がない程度に回復している場合はどのレベルに分類しますか？（たとえば，ステロイドによる大腿骨頭壊死後の関節置換術後，網膜芽細胞腫の片眼の義眼）

A2　晩期合併症に対して介入が行われた場合は，レベル 5（要介入群）になります。

Q3　神経芽腫の無治療経過観察例はレベル 5（要介入群）になりますか？

A3　腫瘍残存例や原疾患（小児がん）の再燃に対する経過観察が主たる目的として受診中の患者は，長期フォローアップの対象になりません。

Q4　治療合併症と疾患合併症は区別するのですか？

A4　治療合併症と疾患合併症，両方を含めて晩期合併症と定義しています。

Q5　血液疾患後の 2 次がんの取り扱いはどうすべきですか？

A5　重篤な病態を有する晩期合併症として，レベル 5A（要介入群）としてください。

Q6　デキサメタゾンの使用量が少ない悪性リンパ腫患者もレベル 3 ですか？

A6　現状では，デキサメタゾン使用量と晩期合併症の関係を示す明確なエビデンスがありません。当面，レベル 3 としてください。

Q7　網膜芽細胞腫で視力が低下しているだけの例でもレベル 5 になりますか？

A7　視機能低下による社会参加不能，または要生活制限のある場合は，レベルは 5 になりますが，矯正等により日常生活に支障がない場合は，レベル 5（要介入群）にはなりません。

Q8　血液疾患で，シクロホスファミドなどの免疫抑制剤を使用した例，造血細胞移植を受けた例の取り扱いはどうなりますか？

A8　がん治療に準じて評価し，レベル判定を長期フォローアップに活かしてください。

Ⅰ．フォローアップレベル

Q9　フォローアップの主体が専門診療科にあり，小児科でのフォローの機会が少ない場合はどうすれば良いですか？

A9　患者にとっての外来フォローのめやすですので，小児科がフォローの主体ではなくても基準に従ってレベル判定をしてください。

Q10　二次がん合併例であっても社会生活制限がなければレベル 4 でしょうか？

A10　症状がなくても腫瘍を合併している状態では検査を含む何らかの介入が必要と考えますのでレベル 5A としてください。

（堀 浩樹）

❷ フォローアップレベル表

レベル	分類	対象者	フォローアップ・ケア提供者	コンタクト頻度	評価内容
1	一般的健康管理群	・外科手術のみ （頭頸部，胸腹部，四肢）	健康診断医 または 家庭医	1 / 年	・一般診察 ・一側臓器摘出の場合は，当該臓器の機能評価を行う。 ・成人期以降は，電話 / 郵送による予後調査が望ましい。
2	経過観察群	・低リスクの化学療法を受けた患者 （ドキソルビシン 250 mg/m^2 未満 かつシクロホスファミド 5 g/m^2 未満 かつシスプラチン 300 mg/m^2 未満 かつイホスファミド 45 g/m^2 未満 かつデキサメタゾン 使用歴なし）	家庭医， または 長期フォローアップ外来	1 / 年	・一般診察 ・治療関連晩期合併症が疑われる場合は，必要な専門検査を行う。 ・成人期以降は，電話 / 郵送による予後調査が望ましい。
3	標準的フォローアップ群	・高リスクの化学療法を受けた患者 （ドキソルビシン 250 mg/m^2 以上， シクロホスファミド 5 g/m^2 以上， シスプラチン 300 mg/m^2 以上， イホスファミド 45 g/m^2 以上， またはデキサメタゾン使用歴） ・自家移植併用大量化学療法 （放射線照射を含まない）を受けた患者 ・20 Gy 未満全脳放射線照射患者 ・全脳以外の放射線照射を受けた患者	長期フォローアップ外来	1 / 年	・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する専門検査を行う。 ・成人期以降もフォローを行うことが望ましい。 ・成人期以降にフォロー中止する場合は，電話 / 郵送による予後調査を行うことが望ましい。

Ⅰ．フォローアップレベル

レベル	分類	対象者	フォローアップ・ケア提供者	コンタクト頻度	評価内容
4	強化フォローアップ群	・20 Gy 以上全脳放射線照射患者 ・同種造血細胞移植を受けた患者 ・再発治療を受けた患者 ・遺伝性腫瘍症候群のある患者 ・脳腫瘍患者 ・自家血液細胞移植併用大量化学療法（放射線照射を含む）を受けた患者	長期フォローアップ外来	1 / 年	・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する専門検査を行う。 ・成人期以降もフォローが必要
5A	要介入群（重篤な病態・全身的問題）	・臓器機能障害による社会参加不能患者 ・臓器機能低下に伴う要生活制限患者 ・晩期合併症の症状のある患者 ・晩期合併症に対して治療が必要な患者	長期フォローアップ外来	1 / 3～6 か月	・一般診察 ・治療関連晩期合併症に対する専門検査および治療を行う。 ・成人期以降もフォローが必要。
5B	要介入群（疾患特異的な問題）	・臓器特異的な外科的治療後のフォローが必要な患者（例：骨肉腫後の人工関節，網膜芽細胞腫後の義眼）	専門診療科外来	必要時	・専門診療科でのフォローが必要

・年１回の受診では，受診日を誕生月にするなどの工夫が望まれる。
・電話・郵送調査については施設の状況に応じて実施を検討する。
・アントラサイクリン系薬剤換算式（心毒性）
ドキソルビシン：ダウノルビシン：イダルビシン：ミトキサントロン：ピラルビシン：エピルビシン＝1：0.83：5：4：0.6：0.67
・白金製剤換算式（腎毒性）
シスプラチン：カルボプラチン＝4：1

（筆者作成）

（堀 浩樹）

Ⅱ．疾患別
フォローアップガイドライン

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❶ 急性リンパ性白血病

はじめに

急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）は，小児悪性腫瘍の中で最も頻度の高い疾患である。化学療法では多くの抗がん剤を使用するが，ここでは晩期合併症が危惧される薬剤で，汎用度の高いものに限って説明をした。また中枢神経浸潤の予防として全脳放射線照射が歴史的には多く行われてきたので，放射線照射についても記載した。なお，全脳照射を施行されていなくても，永久歯の形成期に ALL の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ダウノルビシン，イダルビシン，ミトキサントロン，ピラルビシン（THP- アドリアマイシン），エピルビシン，アクラルビシンなど。

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算〔資料 ⓬〕）250 mg/m^2 以上， 5 歳以下での使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純 X 線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表１**に従って行う。

【コメント】

・① ～ ③ で異常を認める時は循環器を専門とする医師に相談する。

- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

表１　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの時）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの時）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

（２）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

２）プレドニゾロン・デキサメタゾン

（１）骨密度低下・大腿骨頭壊死

リスク因子：デキサメタゾンを使用した 10 歳以上(特に女子)，プレドニゾロン 9 g/m² 以上の使用。

a．評価項目

脊椎Ｘ線写真，骨密度（10 歳以上），股関節 MRI（ 8 歳以上）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に脊椎Ｘ線写真。

・10 歳以上で治療開始した全例に骨密度。

・ 8 歳以上で治療開始した全例に股関節 MRI。以降は有症状時のみ有症状部位の MRI。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を超えた時に骨密度（1 回）。

③ 治療終了後 5 年以降：10 歳を超えた時，20 歳で骨密度。以降は可能であれば 5 年に 1 回検査を行う。

【コメント】

・検査にあたっては，治療開始年齢，検査時年齢を考慮する。

・骨密度測定は DEXA 法（可能であれば腰椎）で行う。骨密度が低値（Z スコアが－ 2 SD 未満）の時は内分泌を専門とする医師または整形外科医に相談するのが望ましい。

・股関節 MRI は，冠状断 T1 強調画像，矢状断 T1 強調画像，脂肪抑制 T2 強調画像（STIR 像でも可），造影は診断には必須でないが，行う時は造影前後の脂肪抑制 T1 強調画像とする。

・股関節 MRI は原則として放射線科医が評価する。

・骨壊死は，股関節のみならず，膝関節，足関節にも生じ得る。

・症状がない場合であっても MRI で異常所見があれば，整形外科医に相談することが望ましい。

（2）白内障

評価方法

治療終了時：眼科受診。それ以降は異常を認めた時に眼科受診。

（3）低身長・肥満・耐糖能異常・高血圧

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，骨年齢（手根骨Ｘ線写真），IGF-I（ソマトメジンＣ），空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），尿酸，検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：体重，身長，BMI 算出，血圧，IGF-I（ソマトメジンＣ），空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白）を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：体重，身長，腹囲（20 歳以上），BMI 算出，血圧，IGF-I（ソマトメジンＣ），空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白）を 1 年に 1 回。

【コメント】

・身長が－2 SD あるいは年間成長率が同年齢の－1.5 SD 以下になった場合は，内分泌を

専門とする医師に相談。あるいはGH負荷テスト（GH-RH/GRF以外の負荷薬剤を用いる）を行う。

- 肥満度20%以上（幼児は15%以上，資料❷），中学生以上BMI 25以上の時は内分泌を専門とする医師に相談。
- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IRが用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）× 空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖140 mg/dL以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6以下が正常，2.5以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IRはインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

3）シクロホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：7.5 g/m^{2}以上の使用（男子）。

女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5歳以上：FSH，LH。
- 10歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後5年まで：治療終了時と同じ評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：**表2**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料❼を参照する。
- ①～③で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子15歳，女子14歳に達しても男子では陰部，女子では乳房がTanner 2度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は3～6か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔

が１年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。

- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビンＢ（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では１～２年に１回骨密度測定を行う。

表２　性腺障害（シクロホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
7.5 g/m²以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

（２）膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後５年まで：上記評価項目を１年に１回。

③ 治療終了後５年以降：上記評価項目を１年に１回（必要に応じて）。

【コメント】

- 治療中に出血性膀胱炎を合併した例では注意を要する。

（３）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

4）大量メトトレキサート（1 g/m² 以上の投与量），大量シタラビン，メトトレキサート髄注，シタラビン髄注

（1）白質脳症，知能障害，認知機能障害

リスク因子：髄注，全脳照射を受けた時。

a．評価項目

頭部 MRI，（状況により）認知力検査，知能検査。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI（下記コメント参照）。

② 治療終了後 5 年まで：以後，認知力，知能障害が疑われる時は神経を専門とする医師，心理士に相談の上，認知力検査，知能検査を施行。

③ 治療終了後 5 年以降：② を参照。

【コメント】

- 治療終了時の頭部 MRI で異常がなければ，その後は必要ない。MRI は原則として放射線科医が評価する。
- 治療終了時の頭部 MRI で異常があれば，1 年後に再検査を行う。症状がなく，画像のみの白質の変化があれば脳波検査を施行，可能であれば SPECT も行う。脳波（施行していれば SPECT）に異常がなければ数年後に頭部 MRI の再検査を行う。1 年後の頭部 MRI で異常があれば，以後 1 年に 1 回再検査をし，3 年以降も異常が続く時は神経を専門とする医師に相談する。

（2）骨粗鬆症（大量メトトレキサート）

リスク因子：累積使用量が 40 g/m² 以上，副腎皮質ステロイドの長期投与と併用。

a．評価項目

骨密度。

b．評価方法

① 治療終了時：10 歳以上で治療開始した全例に骨密度。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を超えた時に骨密度（1 回）。

③ 治療終了後 5 年以上：10 歳を超えた時，20 歳で骨密度。

5）エトポシド

（1）二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m² 以上または投与スケジュールが週に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

２．放射線療法

１）全脳・全脊髄放射線照射

（１）二次性脳腫瘍・海綿状血管腫，白質脳症，脳血管閉塞性障害

a．評価項目

頭部 MRI。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI。

② 治療終了後 5 年まで：頭部 MRI を 1 ～ 2 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：頭部 MRI を 1 ～ 2 年に 1 回（15 年まで）。

【コメント】

- 頭痛・嘔吐などの頭蓋圧亢進症状が続く時は，時期でなくても頭部 MRI を行う。
- 頭部 MRI で脳腫瘍を疑う時にはすみやかに脳外科医に相談する。
- 妊娠の際には頭部 MRI を撮影し，海綿状血管腫がある時は産婦人科医及び脳外科医と相談の上，帝王切開による分娩を考慮するなどの注意が必要である。
- 全脳照射後の二次性脳腫瘍は，照射後 15 年を過ぎるとほとんどは髄膜腫であり，緊急対応を要する悪性度の高い脳腫瘍が少なくなることなどを考慮し，15 年を経過した時に二次性脳腫瘍のリスクがなくなったわけではないことを経験者に理解していただいたうえで，それ以降は，脳腫瘍を示唆する症状がある時に頭部 MRI を勧める。

（２）知能障害，認知機能障害，学習能力低下

リスク因子：治療開始年齢が 3 歳以下。

a．評価項目

「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❷ 認知」の項を参照。

b．評価方法

① 治療終了時：心理士との面談を推奨する。

② 治療後いつでも心理士との面談のできる体制が望ましい。

（3）低身長

リスク因子：5歳以下での治療，18 Gy 以上の全脳照射。

a．評価項目

身長（成長曲線・年間成長率をプロット〔資料❶〕），手根骨X線写真，IGF-I（ソマトメジンC）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後5年まで：20歳未満，骨端線閉鎖までは上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：20歳未満，骨端線閉鎖までは上記評価項目を1年に1回。

【コメント】

- 身長が－2 SD あるいは，年間成長率が－1.5 SD 以下になった時は内分泌を専門とする医師に相談する。あるいは，GH 負荷テスト（GH-RH/GRF 以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する時は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。

（4）肥満・脂質異常

リスク因子：4歳未満での照射，女子。

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，T-cho，LDL-cho，HDL-cho，TG（空腹時採血が望ましい），尿酸。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後5年まで：上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：体重，身長，腹囲（20歳以上），BMI（学童までは肥満度），血圧を1～2年に1回。

【コメント】

- 肥満度20%以上（幼児は15%以上，資料❷），中学生以上ではBMI 25以上の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

（5）思春期早発

リスク因子：低年齢での照射，18 Gy 以上の全脳照射，女子。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5歳以上：FSH，LH。

- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

思春期早発徴候がみられた時は Tanner stage による思春期の評価を行う。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：性成熟が完了するまでは治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- 男子 9 歳，女子 7.5 歳に達する前に二次性徴（男子で外陰部，女子で乳房が Tanner 2 度以上）を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談，あるいは負荷試験を行う。

（6）副腎機能不全

血清コルチゾール測定（午前 8 時～ 9 時，朝食前：≦ 10 μg/dL は低下の疑いと考える）。

（7）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。ただし 30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

治療終了後 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例では甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコー 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG［Children's Oncology Group］Long-Term Follow-up GuidelineVer3 による）。

（8）白内障，緑内障，他の眼科的疾患

評価方法

治療終了時：眼科受診。

【コメント】

- 必要に応じて視野検査を行う。
- 異常に気が付いた時は早めに眼科受診を勧める。

（9）二次がん（脳腫瘍，甲状腺癌以外）

舌癌，口腔底癌，唾液腺癌など照射野内の二次がん発生に注意。

2）精巣照射

（1）性腺障害（不妊を含む）

リスク因子：6 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

- テストステロンの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる時は内分泌を専門とする医師に相談する。なお思春期開始の遅れは，15 歳に達しても陰部が Tanner 2 度に達しない時に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年の場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず思春期以降で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビ

ンB（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

３．造血細胞移植

「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照する。

４．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（前田 美穂）

◆参考文献◆

- Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, et al：Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children：Long-term follow-up study. JCO **19**：191-196, 2001.
- Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al：Cumulative Incidence of Secondary Neoplasms as a First Event After Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA **297**：1207-1215, 2007.
- Darzy KH, Shalet SM：Hypopituitarism following radiotherapy. Pituitary **12**：40-50, 2009.
- Krawczuk-Rybak M, Wysocka J, Mastysiak M, et al：Testicular function after treatment for acute lymphoblastic leukemia in prepubertal and pubertal boys. Pediatr Hematol Oncol **26**：504-514, 2009.
- Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, et al：Late effects of childhood leukemia therapy. Curr Hematol Malig Rep **6**：195-205, 2011.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❷ 急性骨髄性白血病

はじめに

急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）に対する治療内容は，治療を受けた年代や病型，基礎疾患により異なっているが，いずれの場合でも，ダウノルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤とシタラビン，エトポシドが，基本薬剤として使用されている。AML 経験者における晩期合併症として，アントラサイクリン系薬剤による心機能障害が最も重要であり，心機能についての長期的な観察が必要である。治療を受けた年代により，急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）に用いられる治療を受けている例（全脳放射線照射，プレドニゾロン，デキサメタゾン，シクロホスファミド，6- メルカプトプリン，6- チオグアニンなど）があるが，それらの経験者では，「Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン　❶ 急性リンパ性白血病」を参照する。なお，永久歯の形成期に AML の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ダウノルビシン，イダルビシン，ミトキサントロン，ピラルビシン（THP- アドリアマイシン），エピルビシン，アクラルビシンなど。

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算〔資料 ⓬〕）250 mg/m^2 以上，５歳以下での使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表１**に従って行う。

【コメント】

- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコーを考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

表１　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

（２）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意が必要である。

２）エトポシド

（１）二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m² 以上または 1 週間に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像も含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意する。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見が見られる時は骨髄検査を施行する。

3）大量シタラビン療法，メトトレキサート髄注，シタラビン髄注

（1）白質脳症，知能障害，認知機能障害

リスク因子：髄注，全脳放射線照射。

a．評価項目

頭部 MRI，（状況により）認知力検査，知能検査。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI。

② 治療終了後 5 年まで：認知力，知能低下が疑われる場合は，神経専門医，心理士に相談の上，認知力検査，知能検査を施行する。頭部 MRI は，下記コメントを参照。

③ 治療終了後 5 年以降：② を参照。

【コメント】

- 治療終了時の頭部 MRI で異常がなければ，その後は必要ない。MRI は原則として放射線科医が評価する。
- 治療終了時の頭部 MRI で異常があれば，1 年後に再検査を行う。症状がなく画像のみの白質の変化があれば脳波検査を施行，可能であれば SPECT も行う。脳波（施行していれば SPECT）に異常がなければ数年後に頭部 MRI の再検査を行う。1 年後の頭部 MRI で異常があれば，以後 1 年に 1 回再検査をし，3 年以降も異常が続く時は神経を専門とする医師に相談する。

4）オールトランスレチノイン酸（ATRA）

晩期合併症については，十分な知見が得られていない。レチノイン酸症候群の合併により重篤な肺合併症を認めた例では，慢性的な肺機能低下に注意する。

2．造血細胞移植

「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照する。

３．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（堀　浩樹）

◆参考文献◆

- Leung W, Hudson MM, Strickland DK, et al：Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. J Clin Oncol **18**：3273-3279, 2000.
- Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, et al：Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. Pediatr Blood Cancer **48**：651-662, 2007.
- Temming P, Qureshi A, Hardt J, et al：Prevalence and predictors of anthracycline cardiotoxicity in children treated for acute myeloid leukaemia：retrospective cohort study in a single centre in the United Kingdom. Pediatr Blood Cancer **56**：625-630, 2011.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❸ 乳児急性リンパ性白血病

はじめに

乳児急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia：ALL)の化学療法には，乳児期以降発症の小児 ALL と同様の抗がん剤が使用される。危惧される晩期合併症も概ね共通するが，治療時期が幼少期であること，また特に *MLL* 遺伝子再構成陽性例では造血細胞移植を施行されることが多いため，特有の注意が必要である。そのためここでは，移植前処置にかつてしばしば用いられた全身放射線照射（total body irradiation：TBI）およびブスルファンによる晩期合併症についても記載を加えた。なお，乳児期に白血病の治療を受けた場合，特定の薬剤や全脳照射を施行されていなくても歯芽異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

治療内容を問わず全例に必要な評価

a．評価項目

身長・体重測定，成長曲線・年間成長率をプロット（資料 ❶ ）参照。

b．評価方法

治療終了時および以後 1 年に 1 回。

１．化学療法

１）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ダウノルビシン，ミトキサントロン，ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）など。

（１）心機能障害

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後：15 歳までは 1 年に 1 回，異常がなければ以後 20 歳まで 2 年に 1 回。

【コメント】

- 各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。
- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（2）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

2）プレドニゾロン・デキサメタゾン

（1）骨密度低下・大腿骨頭壊死

a．評価項目（必要時）

脊椎Ｘ線写真，骨密度，股関節 MRI。

b．評価方法

① 就学前もしくは小児慢性特定疾患終了前を目安に：脊椎Ｘ線写真，股関節 MRI，それ以降は有症状時のみ有症状部位の MRI を行う。

② 10 歳，20 歳：骨密度測定。

【コメント】

- 骨密度測定は DEXA 法（可能であれば腰椎）で行う。骨密度が低値の場合（Ｚスコアが － 2SD 未満の時）は内分泌を専門とする医師または整形外科医に相談するのが望ましい。
- 骨密度は少なくても 10 歳を越えてから行う。
- 股関節 MRI は，冠状断 T1 強調画像，矢状断 T1 強調画像，脂肪抑制 T2 強調画像（STIR 像でも可），造影は診断には必須ではないが，行う場合は造影前後の脂肪抑制 T1 強調画像。
- 股関節 MRI は原則として放射線科医が評価。
- 骨壊死は，股関節のみならず，膝関節，足関節にも生じうる。

・症状がない場合であってもMRIで異常所見があれば，整形外科医に相談することが望ましい。

（2）白内障

治療終了時：眼科受診。その後は異常を認めた時に眼科受診。

（3）低身長・肥満・耐糖能異常・高血圧

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，骨年齢（手根骨X線写真），IGF-Ⅰ（ソマトメジンC），空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），尿酸，検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後5年まで：体重，身長，BMI算出，血圧，IGF-Ⅰ（ソマトメジンC），空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白），1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：体重，身長，腹囲（20歳以上），IGF-Ⅰ（ソマトメジンC），BMI算出，血圧，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白），1年に1回。

【コメント】

・身長が－2 SDあるいは年間成長率が同年齢の－1.5 SD以下になった場合は，内分泌を専門とする医師に相談。あるいはGH負荷テスト（GH-RH/GRF以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する時は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。可能であれば成長曲線・年間成長率をプロット（資料❶）を行い，低身長傾向があれば，骨年齢（手根骨X線写真）の評価も行う。

・肥満度20%以上（幼児は15%以上，資料❷），中学生以上BMI 25以上の場合は内分泌を専門とする医師に相談。

・空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価としてHOMA-IRが用いられる。

HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

血糖140 mg/dL以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6以下が正常，2.5以上がインスリン抵抗性と判定される。

小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

HOMA-IRはインスリン抵抗性指標として臨床ではもっとも多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では評価方法として確立したものではない。

3）シクロホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。

女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時：FSH，LH。

② 治療終了後 5 年まで：FSH，LH を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。
- 25 歳まで，1 年に 1 回。**表１**に示す。

表１　性腺機能（シクロホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
7.5 g/m^{2}以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

・挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（2）膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・治療中に出血性膀胱炎を合併した例では注意を要する。

（3）二次がん

【コメント】

・使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

4）大量メトトレキサート（1 g/m^2 以上の投与量），大量シタラビン，メトトレキサート髄注，シタラビン髄注

（1）白質脳症，知能障害，認知機能障害

リスク因子：髄注，全脳照射を受けた時。

a．評価項目

頭部 MRI，（状況により）認知力検査，知能検査。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI。頭部 MRI は，下記コメント参照。

② 治療終了後 5 年まで：以後，認知力，知能低下が疑われる時は神経を専門とする医師，心理士に相談の上，認知力検査，知能検査を施行。

③ 治療終了後 5 年以降：② を参照。

【コメント】

・治療終了時の頭部 MRI で異常がなければ，その後は必要ない。MRI は原則として放射線科医が評価。

・治療終了時の頭部 MRI で異常があれば，1 年後に再検査を行う。症状がなく，画像のみの白質の変化があれば脳波検査を施行，可能であれば SPECT も行う。脳波（施行し

ていればSPECT）に異常がなければ数年後に頭部MRIの再検査を行う。1年後の頭部MRIで異常があれば，以後1年に1回再検査をし，3年以降も異常が続く時は神経を専門とする医師に相談する。

（2）骨粗鬆症（大量メトトレキサート）

リスク因子：累積使用量が40 g/m^{2}以上，副腎皮質ステロイドの長期投与と併用。

a．評価項目

骨密度。

b．評価方法

① 治療終了時：10歳以上で治療開始した全例に骨密度。

② 治療終了後5年まで：10歳を超えた時，骨密度。

③ 治療終了後5年以上：10歳を超えた時，および20歳で骨密度。

5）エトポシド

（1）二次がん

リスク因子：総投与量が3,000 mg/m^{2}以上または投与スケジュールが週に1～2回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後5年（特に3年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5年目以降：1年に1回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

6）ブスルファン

点滴静注用製剤ブスルフェクス® は晩期合併症に関する情報が少なく，リスク因子となる積算投与量も不明であるが，内服の場合を参考にしてフォローアップを行う。

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：600 mg/m^{2}以上（内服の場合）の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時：FSH，LH。

② 治療終了後5年まで：FSH，LH，1年に1回。

③ 治療終了後 5 年以降

- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。
- 25 歳まで：1 年に 1 回。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。
- 静注用製剤による合併症に関するエビデンスはないが内服投与と同等のフォローが必要と考える。

（2）肺線維症

リスク因子：TBI の併用。

a．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

治療終了後：検査が可能になった時に上記評価項目を以後 1 年に 1 回。

（3）歯牙異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常など）

評価方法

治療終了時：歯科受診，最低でも 6 か月毎に歯科検診を受ける。

（4）白内障，緑内障，他の眼科的疾患

評価方法

治療終了時：眼科受診。

【コメント】

・必要に応じて視野検査を行う。

・異常に気が付いた時は早めに眼科受診を勧める。

２．放射線療法

１）全脳・全脊髄放射線照射

（１）二次性脳腫瘍・海綿状血管腫，白質脳症，脳血管閉塞性障害

a．評価項目

頭部 MRI。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI。

② 治療終了後 5 年まで：頭部 MRI，１～２年に１回。

③ 治療終了後 5 年以降：頭部 MRI，１～２年に１回（悪性脳腫瘍の発生は照射後 15 年以降は少なくなるので 15 年まで）。

【コメント】

・頭痛・嘔吐などの頭蓋圧亢進症状が続く時は，時期でなくても頭部 MRI を行う。

・妊娠の際には頭部 MRI を撮影し，海綿状血管腫がある時は，産婦人科医および脳外科医と相談の上，帝王切開による分娩を考慮するなどの注意が必要である。

（２）発達遅滞，認知機能障害，学習能力低下

a．評価項目

「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❷ 認知」の項を参照。

b．評価方法

① 治療終了時，小学校入学前：発達評価テスト。

② 治療後いつでも心理士との面談のできる体制が望ましい。

（３）低身長

a．評価項目

身長（成長曲線・年間成長率をプロット，資料 ❶），手根骨Ｘ線写真，IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後：20 歳未満，骨端線閉鎖まで。上記評価項目を１年に１回。

【コメント】

・身長が－2 SD あるいは，年間成長率が－1.5 SD 以下になった場合は，内分泌を専門とす

る医師に相談する。あるいは，GH 負荷テスト（GH-RH/GRF 以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する場合は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。

（4）肥満・脂質異常

リスク因子：女児。

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，尿酸，T-cho，LDL-cho，HDL-cho，TG（空腹時採血が望ましい）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 肥満度 20%以上（幼児は 15%以上，資料 ❷），中学生以上 BMI 25 以上の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

（5）思春期早発

リスク因子：18 Gy 以上の全脳照射，女児。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時：FSH，LH。

② 治療終了後

- 5 歳以上は FSH，LH を 1 年に 1 回。
- 10 歳以上の男子は Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロンを 1 年に 1 回。
- 8 歳以上の女子は Tanner stage，FSH，LH，エストラジオールを 1 年に 1 回。

思春期早発徴候がみられた場合は Tanner stage による思春期の評価を行う。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- 男子 9 歳，女子 7.5 歳に達する前に二次性徴（男子で外陰部，女子で乳房が Tanner 2 度以上）を認めた場合は内分泌を専門とする医師に相談，あるいは負荷試験を行う。

（6）副腎機能不全

血清コルチゾール測定（午前 8 時～ 9 時，朝食前：≦ 10 μg/dL は低下の疑いと考える）。

（7）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。治療終了 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例では甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン（可能であれば）甲状腺エコーを 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の場合は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は，内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

  ＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

  20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

  特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG〔Children's Oncology Group〕Long-Term Follow-up GuidelineVer3 による）。

（8）白内障，緑内障，他の眼科的疾患

評価方法

治療終了時：眼科受診。

【コメント】

- 必要に応じて視野検査を行う。
- 異常に気が付いた時は，早めに眼科受診を勧める。

（9）歯牙異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常，不正咬合），顎骨の発育不全

評価方法

治療終了時：歯科受診，最低でも 6 か月毎に歯科検診を受ける。

(10) 二次がん（脳腫瘍，甲状腺癌以外）

舌癌，口腔底癌など照射野内の二次がん発生に注意。

2）全身照射（TBI）

（1）低身長

「2．放射線療法　1）全脳・全脊髄放射線照射　（3）低身長」の項を参照。

（2）肥満・脂質異常・高血圧

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，尿酸，T-cho，LDL-cho，HDL-cho，TG（空腹時採血が望ましい）。

b．評価方法

治療終了時：上記評価項目を以後1年に1回。

【コメント】

- 肥満度20%以上（幼児は15%以上，資料❷），中学生以上BMI 25以上の場合は内分泌を専門とする医師に相談。

（3）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への10 Gy以上の照射，2歳未満での照射。

a．評価項目

血圧，空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後5年まで：照射例は全例。空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：リスク因子を持つ例。空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1年に1回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価としてHOMA-IRが用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖140 mg/dL以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6以下が正常，2.5以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では評価方法として確立したものではない。

（4）思春期早発，性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：女子。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時：FSH，LH。

② 治療終了後 5 年まで：FSH，LH。1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。1 年に 1 回，25 歳まで。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- 男子 9 歳，女子 7.5 歳に達する前に二次性徴（男子で外陰部，女子で乳房が Tanner 2 度以上）を認めた場合は内分泌を専門とする医師に相談する，あるいは負荷試験を行う。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（5）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

「2．放射線療法　1）全脳・全脊髄放射線照射　（7）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲

状腺結節，甲状腺癌など)」の項を参照。

（6）発達遅滞，認知機能障害，学習能力低下

「2．放射線療法　1）全脳・全脊髄放射線照射　（2）発達遅滞，認知機能障害，学習能力低下」の項を参照。

（7）白内障，緑内障，他の眼科的疾患

「2．放射線療法　1）全脳・全脊髄放射線照射　（8）白内障，緑内障，他の眼科的疾患」の項を参照。

（8）骨密度低下・大腿骨頭壊死

a．評価項目（必要時）

脊椎X線写真，骨密度，股関節 MRI。

b．評価方法

① 就学前もしくは小児慢性特定疾患終了前をめやすに：脊椎X線写真，股関節 MRI。それ以後は有症状時のみ有症状部位の MRI を行う。

10 歳，20 歳：骨密度測定。

【コメント】

- 骨密度測定は DEXA 法（可能であれば腰椎）で行う。骨密度が低値の場合（Z スコアが－2 SD 未満の時）は内分泌を専門とする医師または整形外科医）に紹介するのが望ましい。
- 骨密度は少なくても 10 歳を越えてから行う。
- 股関節 MRI は，冠状断 T1 強調画像，矢状断 T1 強調画像，脂肪抑制 T2 強調画像(STIR 像でも可)，造影は診断には必須ではないが，行う時は造影前後の脂肪抑制 T1 強調画像する。
- 股関節 MRI は原則として放射線科医が評価する。
- 骨壊死は，股関節のみならず，膝関節，足関節にも生じ得る。
- 症状がない場合であっても MRI で異常所見があれば，整形外科医に相談することが望ましい。

（9）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回

【コメント】

- 異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 血漿 BNP の評価については,「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

(10) 肺線維症

a．評価項目

胸部単純Ｘ線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

治療終了後：検査が可能になった時点で上記評価項目を以後 1 年に 1 回。

(11) 歯牙異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常，不正咬合），顎骨の発育不全

「2．放射線療法　1）全脳・全脊髄放射線照射　（9）歯牙異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常，不正咬合），顎骨の発育不全」の項を参照。

3）精巣照射

（1）性腺障害（不妊を含む）

リスク因子：6 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

b．評価方法

① 治療終了時：FSH，LH。

② 治療終了後 5 年まで：FSH，LH，1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

- 5 歳以上：FSH，LH，1 年に 1 回。
- 10 歳以上：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン，1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

- テストステロンの基準値は資料 ❼ を参照する。

- どの時点であっても基準値をはずれる時は内分泌を専門とする医師に相談する。なお思春期開始の遅れは，15 歳に達しても陰部が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず思春期以降 FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる時は精子形成能の低下を疑う。

3．造血細胞移植

「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照する。

4．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（早川　晶）

◆参考文献◆

- Leung W, Hudson M, Zhu Y, et al：Late effects in survivors of infant leukemia. Leukemia **14**：1185-1190, 2000.
- Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, et al：Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. Blood **105**：3749-3756, 2005.
- Perkins JL, Kunin-Batson AS, Youngren NM, et al：Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant（HCT）for AML or ALL at less than 3 years of age. Pediatr Blood Cancer **49**：958-963, 2007.
- Tomizawa D, Koh K, Sato T, et al：Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects：a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. Leukemia **21**：2258-2263, 2007.
- 三穂蓉子：小児白血病治療後に認められた歯の形成障害について．障害者歯科 **25**：93-99, 2004.
- Flanden I, Hartmann O, Michon J, et al：Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for stage Ⅳ neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric Oncology. Int J Radiation Oncology Biol Phys **64**：1424-1431, 2006.
- Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, et al：Disterbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. Bone marrow transplantation **33**：1049-1056, 2004.
- Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, et al：Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. Bone marrow transplantation **35**：991-995, 2005.
- Lahteenmaki PM, Chakrabarti S, Cornish JM, et al：Outcome of single fraction total body irradiation-conditioned stem cell transplantation in younger children with malignant disease. Acta Oncologica **43**：196-203, 2004.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❹ 非ホジキンリンパ腫

はじめに

非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）は使用薬剤において急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）と共通する部分が多いため，化学療法についての記載はALLと同一である。放射線照射は近年では行われることが少なくなったが，過去には施行された症例も多いため，放射線照射後のフォローアップについても記載した。なお，頭頸部照射を施行されていなくても，永久歯の形成期にNHLの治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ダウノルビシン，イダルビシン，ミトキサントロン，ピラルビシン（THP- アドリアマイシン），エピルビシン，アクラルビシンなど。

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR換算〔資料 ⓬〕）250 mg/m^{2}以上，5歳以下での使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後5年まで：上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：上記評価項目を**表１**に従って行う。

【コメント】

・①～③で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。

- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコーを考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

表１　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

（２）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

２）プレドニゾロン・デキサメタゾン

（１）骨密度低下・大腿骨頭壊死

リスク因子：デキサメタゾンを使用した 10 歳以上(特に女子)，プレドニゾロン 9 g/m² 以上の使用。

a．評価項目

脊椎Ｘ線写真，骨密度（10 歳以上），股関節 MRI（ 8 歳以上）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に脊椎Ｘ線写真。

・10 歳以上で治療開始した全例に骨密度。

・ 8 歳以上で治療開始した全例に股関節 MRI。以降は有症状時のみ有症状部位の MRI。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を越えた時点で骨密度（1 回）。

③ 治療終了後 5 年以降：10 歳を越えた時点，20 歳で骨密度。以降は可能であれば 5 年に 1 回検査を行う。

【コメント】

・検査にあたっては，治療開始年齢，検査時年齢を考慮。

・骨密度測定は DEXA 法（可能であれば腰椎）で行う。骨密度が低値の場合（Ｚスコアが－2SD 未満の時）は内分泌を専門とする医師または整形外科医に相談するのが望ましい。

・股関節 MRI は，冠状断 T1 強調画像，矢状断 T1 強調画像，脂肪抑制 T2 強調画像（STIR 像でも可），造影は診断には必須ではないが，行う時は造影前後の脂肪抑制 T1 強調画像。

・股関節 MRI は原則として放射線科医が評価。

・骨壊死は，股関節のみならず，膝関節，足関節にも生じうる。

・症状がない場合であっても MRI で異常所見があれば，整形外科医に相談することが望ましい。

（2）白内障

評価方法

治療終了時：眼科受診。それ以降は異常を認めた時に眼科受診。

（3）低身長・肥満・耐糖能異常・高血圧

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，骨年齢（手根骨Ｘ線写真），IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ），空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），尿酸，検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：体重，身長，BMI 算出，血圧，IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ），空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白），１年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：体重，身長，腹囲（20 歳以上），IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ），BMI 算出，血圧，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白），１年に 1 回。

【コメント】

・身長が－ 2 SD あるいは，年間成長率が同年齢の－ 1.5 SD 以下になった場合は，内分泌

を専門とする医師に相談。あるいはGH負荷テスト（GH-RH/GRF以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する時は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。

- 可能であれば成長曲線・年間成長率のプロット（資料❶）を行い，低身長傾向があれば，骨年齢（手根骨X線写真）の評価も行う。
- 肥満度20%以上（幼児は15%以上，資料❷参照），中学生以上ではBMI 25以上の場合は内分泌を専門とする医師に相談。
- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IRが用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖140 mg/dL以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6以下が正常，2.5以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IRはインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

3）シクロホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：7.5 g/m^{2}以上の使用（男子）。

女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5歳以上：FSH，LH。
- 10歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後5年まで：治療終了時と同じ評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：**表2**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料❼を参照する。
- ①～③で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子15歳，女子14歳に達しても男子

では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。

- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

表２　性腺障害（シクロホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
7.5 g/m²以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は性腺障害の可能性を考慮する。　（筆者作成）

（２）膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）

リスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：照射併用例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 骨盤部への 30 Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要。

（３）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

4）大量メトトレキサート（1 g/m² 以上の投与量），大量シタラビン，メトトレキサート髄注，シタラビン髄注

（1）白質脳症，知能障害，認知機能障害

リスク因子：髄注，全脳照射を受けた場合。

a．評価項目

頭部 MRI，（状況により）認知力検査，知能検査。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI（下記コメント参照）。

② 治療終了後 5 年まで：認知力，知能障害が疑われる時は神経を専門とする医師，心理士に相談の上，認知力検査，知能検査を施行。

③ 治療終了後 5 年以降：② を参照。

【コメント】

- 治療終了時の頭部 MRI で異常がなければ，その後は必要ない。MRI は原則として放射線科医が評価する。
- 治療終了時の頭部 MRI で異常があれば，1 年後に再検査を行う。症状がなく，画像のみの白質の変化があれば脳波検査を施行，可能であれば SPECT も行う。脳波（施行していれば SPECT）に異常がなければ数年後に頭部 MRI の再検査を行う。1 年後の頭部 MRI で異常があれば，以後 1 年に 1 回再検査をし，3 年以降も異常が続く時は神経を専門とする医師に相談する。

（2）骨粗鬆症（大量メトトレキサート）

リスク因子：累積使用量が 40 g/m² 以上，副腎皮質ステロイドの長期投与と併用。

a．評価項目

骨密度。

b．評価方法

① 治療終了時：10 歳以上で治療開始した全例に骨密度。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を超えた時に骨密度（1 回）。

③ 治療終了後 5 年以上：10 歳を超えた時点，20 歳で骨密度。

5）エトポシド

二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m² 以上または投与スケジュールが週に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

2．放射線療法

1）全脳・全脊髄放射線照射

（1）二次性脳腫瘍・海綿状血管腫，白質脳症，脳血管閉塞性障害

a．評価項目

頭部 MRI。

b．評価方法

① 治療終了時：頭部 MRI。

② 治療終了後 5 年まで：頭部 MRI，1 ～ 2 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：頭部 MRI，1 ～ 2 年に 1 回（悪性脳腫瘍の発生は，照射後 15 年以降少なくなるので 15 年まで）。

【コメント】

- 頭痛・嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状が続く時は，時期でなくても頭部 MRI を撮影。
- 頭部 MRI で脳腫瘍を疑う時にはすみやかに脳外科医に相談する。
- 妊娠の際には頭部 MRI を撮影し，海綿状血管腫がある時は産婦人科医及び脳外科医と相談の上，帝王切開による分娩を考慮するなどの注意が必要である。
- 全脳照射時の二次性脳腫瘍は，照射後 15 年を過ぎるとほとんどは髄膜腫であり，緊急性を要する悪性度の高い脳腫瘍が少なくなることなどを考慮し，15 年を経過した時に二次性脳腫瘍のリスクがなくなったわけではないことを経験者に理解していただいたうえで，それ以降は，脳腫瘍を示唆するような症状がある時に MRI を勧めることとした。

（2）知能障害，認知機能障害，学習能力低下

リスク因子：治療開始年齢が 3 歳以下。

a．評価項目

「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❷ 認知」の項を参照。

b．評価方法

① 治療終了時：心理士との面談を推奨する。

② 治療終了後いつでも心理士との面談ができる体制が望ましい。

（3）低身長

リスク因子：5 歳以下での照射，18 Gy 以上の全脳照射。

a．評価項目

身長（成長曲線・年間成長率をプロット〔資料 ❶〕），手根骨X線写真，IGF-I（ソマトメジンC）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：20 歳未満，骨端線閉鎖まで上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：20 歳未満，骨端線閉鎖まで上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 身長が－2 SD あるいは，年間成長率が－1.5 SD 以下になった時は，内分泌を専門とする医師に相談する。あるいは，GH 負荷テスト（GH-RH/GRF 以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する時は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。

（4）肥満・脂質異常

リスク因子：4 歳未満での照射，女子。

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，T-cho，LDL-cho，HDL-cho，TG（空腹時採血が望ましい），尿酸。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：体重，身長，腹囲（20 歳以上），BMI（学童までは肥満度），血圧を 1 ～ 2 年に 1 回。

【コメント】

- 肥満度 20%以上（幼児は 15%以上，資料 ❷），中学生以上では BMI 25 以上の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

（5）思春期早発

リスク因子：低年齢での照射，18 Gy 以上の全脳照射，女子。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。

・10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

・ 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

・思春期早発徴候がみられた時は Tanner stage による思春期の評価を行う。

② 治療終了 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了 5 年以降：性成熟が完了するまでは治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。

・男子 9 歳，女子 7.5 歳に達する前に二次性徴（男子で外陰部，女子で乳房 が Tanner 2 度以上）を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談，あるいは負荷試験を行う。

（6）副腎機能不全

血清コルチゾール測定（午前 8 時～ 9 時，朝食前：≦ 10 μg/dL は低下の疑いと考える）。

（7）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。ただし 30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。
治療終了 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了 5 年以降：10 Gy 以上の照射例では甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコーを 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は，内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

・二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。

・ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。
＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG〔Children's Oncology Group〕Long-Term Follow-up Guidelines Ver. 3 による）。

（8）白内障，緑内障，その他の眼科的疾患

リスク因子：眼窩部に 10 Gy 以上の照射，5 Gy 以上の全身照射（分割照射）。

評価方法

治療終了時：眼科受診。

【コメント】

- 必要に応じて視野検査を行う。
- 異常に気が付いた時は早めに眼科受診を勧める。

（9）二次がん（脳腫瘍，甲状腺癌以外）

舌癌，口腔底癌，唾液腺癌など照射野内の二次がん発生に注意。

2）胸部照射

（1）乳腺の異常（乳癌・乳腺低形成）

乳癌リスク因子：10 Gy 以上の照射。

乳腺低形成リスク因子：思春期前の 10 Gy 以上の照射。

乳癌検診

① 10 Gy 以上の胸部照射歴があるハイリスク例：25 歳以降 40 歳までは乳房 MRI または乳房エコーを推奨する。

② 全例：40 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回。

現行の日本の乳癌検診

2005 年以降，日本では 40 歳以上の女性の乳癌検診として，2 年に 1 回のマンモグラフィ検査を推奨している。閉経前女性では**表 3** に示すようにマンモグラフィのみでは不十分であるという議論があり，現在エコーを加えたランダム化比較試験が進行中である。

表 4 に，欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診の対象と方法を示す。

（2）肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，診断時年齢が低い，ブレオマイシン投与歴。

a．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，一秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

表３　若年者（40 歳未満）の乳癌検診における検査方法別欠点

	欠点
マンモグラフィ	40 歳までの若年者は高濃度乳房の傾向にあり，腫瘤検出能力が低い
エコー	検査施行者の技術に依存し，精度管理が難しい 標準化された検診方法の普及がマンモグラフィに比して遅れている
乳房 MRI	ガドリニウム造影が必要（腎障害，アレルギーがある場合不可） 体内金属のある例は不可 費用が高い マンモグラフィより感度は高いが特異度は低い

※ 2013 年乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会）では検診におけるエコーを推奨グレード C1，診療において推奨グレードＢとしている。

（筆者作成）

表４　欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診

	対象	検査方法
COG	25 歳または照射８年後いずれか遅い方	マンモグラフィ＋ MRI
CCLG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI（不可の場合はエコー）
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ± MRI（MRI 不可の場合エコー）
		50 歳以上　マンモグラフィ
DCOG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ＋ MRI
		50 ～ 75 歳　マンモグラフィ

COG：Children's Oncology Group(アメリカ)，CCLG：Children's Cancer and Leukaemia Group（イギリス），DCOG：Dutch Childhood Oncology Group（オランダ）

（筆者作成）

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（３）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射， 5 歳未満で照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。
- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（4）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

「2．放射線療法　1）全脳・全脊髄放射線照射　（7）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）」の項を参照。

（5）脊柱側弯

リスク因子：20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1 年に 1 回最終身長到達まで注意深く観察する。異常を認めた場合は脊椎X線撮影を施行のうえ整形外科医に相談する。

3）腹部照射（全腹照射，脾照射等）

（1）肝線維症，肝硬変，胆汁鬱滞

リスク因子：全肝 20 ～ 30 Gy 以上の照射，肝臓が 3 分の 1 含まれる 40 Gy 以上の放射線照射。

a．評価項目

肝機能（ALT，AST，ビリルビン）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（2）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降に便潜血検査を 1 年に 1 回　→　陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

・現在日本では 40 歳以降，1 年に 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。

・COG ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から，5 年毎に大腸内視鏡検査を行うよう勧めている。

（3）腎障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，アルキル化剤の併用。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，尿酸，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿中 β_2 ミクログロブリン，尿中 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目に 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・eGFR（推算糸球体濾過量）については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン ⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（4）膀胱疾患（膀胱線維症，膀胱尿管逆流，膀胱癌）

線維症・膀胱尿管逆流のリスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射。

膀胱癌のリスク因子：骨盤部への放射線照射，シクロホスファミド，イホスファミドの併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（5）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：精巣 6 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

卵巣 思春期前 10 Gy 以上，思春期後 5 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

・5 歳以上：FSH，LH。

・10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

・ 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

・テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。

・① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。

・二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。

・照射線量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

・挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（6）骨盤形成不全・子宮低形成・膣の線維化

骨盤形成不全のリスク因子：20 Gy 以上の照射。

子宮低形成のリスク因子：思春期前の治療，30 Gy 以上の照射，TBI。

膣の線維化のリスク因子：思春期前の 35 Gy 以上の照射，思春期後の 55 Gy 以上の照射。

評価項目

エコー（経膣または経腹），骨盤単純 X 線撮影，骨盤 MRI。

【コメント】

・二次性徴完成前に治療を行った例では，子宮発育不良となる可能性がある。流産，死産，低出生体重児のリスクがあるため，挙児希望，妊娠の場合は経験者に十分な情報提供を行い，産婦人科医に相談する。

・化学療法と膣への照射を併用した例では，膣の線維化に伴う性機能障害に注意し，必要に応じ，産婦人科医に相談する。

（7）脾照射による免疫不全

リスク因子：40 Gy 以上の照射。

対応：肺炎球菌ワクチン，Hib ワクチン接種。

（8）脊柱側弯，後弯症

リスク因子：20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1 年に 1 回。

最終身長到達まで注意深く観察する。異常を認めた場合は脊椎Ｘ線撮影を施行の上整形外科医に相談する。

（9）消化管疾患（慢性腸炎，腸閉塞）

リスク因子：腹部への 30 Gy 以上の照射。

（10）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への 10 Gy 以上の照射，2 歳未満での照射。

a．評価項目

血圧，空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：照射例全例。空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：リスク因子を持つ例。空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1 年に 1 回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140 mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

3．造血細胞移植

「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照する。

4．輸血

「V．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（前田 尚子）

◆参考文献◆

- Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al：Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer **97**：2397-2403, 2003.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al：High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. Cancer **91**：613-621, 2001.
- Jones DP, Spunt SL, Green D, et al：Renal late effects in patients treated for cancer in childhood：A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **51**：724-731, 2008.
- Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, et al：Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood：A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **52**：439-446, 2009.
- 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2．疫学・診断編 2013 年版．金原出版，2013.
- de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al：Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors：a retrospective cohort study. Lancet Oncol **13**：1002-1010, 2012.
- Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ, et al：Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood **111**：4014-4021, 2008.
- von der Weid NX：Adult life after surviving lymphoma in childhood. Support Care Cancer **16**：339-345, 2008.
- Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines ver 3.0. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines.pdf
- Children's Cancer and Leukaemia Group Therapy based long term follow up 2nd ed. 2005. http://www.cclg.org.uk/dynamic_files/LTFU-full.pdf

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❺ ホジキンリンパ腫

はじめに

ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma：HL）は，以前はすべてのリンパ組織に放射線照射を行う方法が標準治療であったが，1990 年代以降，照射範囲の縮小や照射線量の減量がなされ，近年では化学療法のみで治療を行う症例も多くなった。なお，頭頸部照射を施行されていなくても，永久歯の形成期に HL の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ダウノルビシン，ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）など。

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算〔資料 ⓬〕）250 mg/m^2 以上，5 歳以下での使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純 X 線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表１**に従って行う。

表１　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの時）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの時）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

【コメント】

- ① ～ ③ で異常を認める時は循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコーを考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（２）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

２）プレドニゾロン・デキサメタゾン

（１）骨密度低下・大腿骨頭壊死

リスク因子：デキサメタゾンを使用した 10 歳以上(特に女子)，プレドニゾロン 9 g/m² 以上の使用。

a．評価項目

脊椎 X 線写真，骨密度（10 歳以上），股関節 MRI（8 歳以上）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に脊柱 X 線写真。

- 10 歳以上で治療開始した全例に骨密度。
- 8 歳以上で治療開始した全例に股関節 MRI。
  以降は有症状時のみ有症状部位の MRI。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を超えた時に骨密度（1 回）。

③ 治療終了後 5 年以降：10 歳を超えた時，20 歳で骨密度。以降は可能であれば 5 年に 1 回検査を行う。

【コメント】

- 検査にあたっては，治療開始年齢，検査時年齢を考慮する。
- 骨密度測定は DEXA 法（可能であれば腰椎）で行う。骨密度が低値（Z スコアが－ 2 SD 未満）の時は内分泌を専門とする医師または整形外科医に相談するのが望ましい。
- 股関節 MRI は，冠状断 T1 強調画像，矢状断 T1 強調画像，脂肪抑制 T2 強調画像（STIR 像でも可），造影は診断には必須でないが，行う時は造影前後の脂肪抑制 T1 強調画像とする。
- 股関節 MRI は原則として放射線科医が評価する。
- 骨壊死は，股関節のみならず膝関節，足関節にも生じうる。
- 症状がない場合であっても MRI で異常所見があれば，整形外科医に相談することが望ましい。

（2）白内障

評価方法

治療終了時：全例眼科受診。その後は異常を認めた時に眼科受診。

（3）低身長・肥満・耐糖能異常・高血圧

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，骨年齢（手根骨 X 線写真），IGF-Ⅰ（ソマトメジン C），空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），尿酸，検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：体重，身長，BMI 算出，血圧，IGF-Ⅰ（ソマトメジン C），空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白），1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：体重，身長，腹囲（20 歳以上），IGF-Ⅰ（ソマトメジン C），BMI 算出，血圧，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，尿酸，検尿（糖，蛋白），

1 年に 1 回。

【コメント】

- 身長が－ 2 SD あるいは年間成長率が同年齢の－ 1.5 SD 以下になった場合は，内分泌を専門とする医師に相談。あるいは GH 負荷テスト（GH-RH/GRF 以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する時は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。
- 可能であれば成長曲線・年間成長率をプロット（資料 ❶）を行い，低身長傾向があれば，骨年齢（手根骨 X 線写真）の評価を行う。
- 肥満度 20%以上（幼児は 15%以上，資料 ❷ 参照），中学生以上では BMI 25 以上の時は内分泌を専門とする医師に相談。
- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140 mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

3）シクロホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。

女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 2** に示す。

表２　性腺障害（シクロホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
7.5 g/m²以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（２）膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）

リスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：照射併用例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 骨盤部への 30 Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要である。

（3）二次がん

【コメント】

・使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

3）エトポシド

（1）二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m^2 以上または投与スケジュールが週に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

5）ブレオマイシン

（1）肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：総投与量成人 400 mg/m^2 以上，小児 60 ～ 100 mg/m^2 以上，10 Gy 以上の胸部照射。

a．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・全身麻酔を受ける場合には，麻酔科医にブレオマイシン投与歴があることを必ず伝える。

２．放射線療法

１）マントル照射

（１）乳腺の異常（乳癌・乳腺低形成）

乳癌リスク因子：10 Gy 以上の照射。

乳腺低形成リスク因子：思春期前の 10 Gy 以上の照射。

乳癌検診

① 10 Gy 以上の胸部照射歴があるハイリスク例：25 歳以降 40 歳までは乳房 MRI 撮影または乳房エコーを推奨する。

② 全例：40 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回。

現行の日本の乳癌検診

2005 年以降，日本では 40 歳以上の女性の乳癌検診として，2 年に 1 回のマンモグラフィ検査を推奨している。閉経前女性では**表３**に示すようにマンモグラフィのみでは不十分であるという議論があり，現在エコーを加えたランダム化比較試験が進行中である。

表４に，欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診の対象と方法を示す。

（２）肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，診断時年齢が低い，ブレオマイシン投与歴。

ａ．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

表３　若年者（40 歳未満）の乳癌検診における検査方法別欠点

	欠点
マンモグラフィ	40 歳までの若年者は高濃度乳房の傾向にあり，腫瘤検出能力が低い
エコー	検査施行者の技術に依存し，精度管理が難しい 標準化された検診方法の普及がマンモグラフィに比して遅れている
乳房 MRI	ガドリニウム造影が必要（腎障害，アレルギーがある場合不可） 体内金属のある例は不可 費用が高い マンモグラフィより感度は高いが特異度は低い

2013 年乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会）では検診におけるエコーを推奨グレード C1，診療において推奨グレードＢとしている。

（筆者作成）

表４　欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診

	対象	検査方法
COG	25 歳または照射 8 年後いずれか遅い方	マンモグラフィ＋ MRI
CCLG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI（不可の場合はエコー）
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ± MRI（MRI 不可の場合エコー）
		50 歳以上　マンモグラフィ
DCOG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ＋ MRI
		50 ～ 75 歳　マンモグラフィ

COG：Children's Oncology Group（アメリカ），CCLG：Children's Cancer and Leukaemia Group（イギリス），DCOG：Dutch Childhood Oncology Group（オランダ）

（筆者作成）

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（３）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射，5 歳未満で照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純 X 線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。
- ① ～ ③ で異常を認める時は循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。

・血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（4）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。ただし 30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。
治療終了後 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例では甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコー 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

・二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。

・ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG［Children's Oncology Group］Long-Term Follow-up Guidelines Ver. 3 による）。

（5）脊柱側弯

リスク因子：20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1年に1回，最終身長到達まで注意深く観察する。

異常を認めた場合は脊椎X線撮影を施行のうえ整形外科医に相談する。

2）逆Y照射，脾照射

（1）腎障害

リスク因子：10 Gy以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

血圧，血清Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，尿酸，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿β_2ミクログロブリン，尿NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目を24時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後5年まで：上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：10 Gy以上の照射例，上記評価項目を1年に1回。

【コメント】

・eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）膀胱疾患（膀胱線維症，膀胱尿管逆流，膀胱癌）

線維症・膀胱尿管逆流のリスク因子：骨盤部への30 Gy以上の照射。

膀胱癌のリスク因子：骨盤部への照射，シクロホスファミド，イホスファミドの併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

上記評価項目を1年に1回。

（3）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：精巣 6 Gy以上の照射，アルキル化剤併用。

卵巣 思春期前10 Gy以上，思春期後5 Gy以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

・5歳以上：FSH，LH。

・10歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

・8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

・テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。

・① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる場合は，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。

・二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である時は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。

・照射線量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

・挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（4）骨盤形成不全・子宮低形成・膣の線維化

骨盤形成不全のリスク因子：20 Gy 以上の照射。

子宮低形成のリスク因子：思春期前の治療，30 Gy 以上の照射，TBI。

膣の線維化のリスク因子：思春期前は 35 Gy 以上の照射，思春期後は 55 Gy 以上の照射。

評価項目

エコー（経膣または経腹），骨盤単純 X 線撮影，骨盤 MRI。

【コメント】

・二次性徴完成前に治療を行った例では，子宮発育不良となる可能性がある。流産，死産，低出生体重児のリスクがあるため，挙児希望，妊娠の場合は経験者に十分な情報提供を行い，産婦人科医に相談する。

・化学療法と膣への照射を併用した例では，膣の線維化に伴う性機能障害に注意し，必要に応じ，産婦人科医に相談する。

（5）脾照射による免疫不全

リスク因子：40 Gy 以上の照射。

対応：肺炎球菌ワクチン，Hib ワクチン接種。

（6）脊柱側弯，後弯症

リスク因子：20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1年に1回，最終身長到達まで注意深く観察する。

異常を認めた場合は脊椎X線撮影を施行のうえ整形外科医に相談する。

（7）消化管疾患（慢性腸炎，腸閉塞）

リスク因子：腹部への 30 Gy 以上の照射。

（8）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への 10 Gy 以上の照射，2歳未満での照射。

a．評価項目

血圧，空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後5年まで：照射例全例，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：リスク因子を持つ例，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1年に1回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140 mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

（9）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降は便潜血検査を 1 年に 1 回 → 陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

・現在日本では 40 歳以降，年 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。COG ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から，5 年毎に大腸内視鏡検査を行うよう勧めている。

3．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（前田 尚子）

◆参考文献◆

- Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al：Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer **97**：2397-2403, 2003.
- Kenney LB, Lauter MR, Grant FD, et al：High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. Cancer **91**：613-621, 2001.
- Jones DP, Spunt SL, Green D, et al：Renal late effects in patients treated for cancer in childhood：A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **51**：724-731, 2008.
- Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, et al：Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood：A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **52**：439-446, 2009.
- 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2．疫学・診断編 2013 年版，金原出版，2013.
- O'Brien M, Donaldson S, Balise R, et al：Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. J Clin Oncol **28**：1232-1239, 2010.
- Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al：Long-term results of CCG 5942：a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol **30**：3174-3180, 2012.
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al：Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma：the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol **28**：3680-3686, 2010.
- Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al：Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. J Clin Oncol **31**：231-239, 2013.
- Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines ver 3.0 http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines.pdf
- Children's Cancer and Leukaemia Group Therapy based long term follow up 2nd ed. 2005. http://www.cclg.org.uk/dynamic_files/LTFU-full.pdf

❻ ランゲルハンス細胞組織球症

ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis：LCH）の晩期合併症（不可逆的合併症）は，「疾患経過のあらゆる時点で発生した不可逆臨床状態で，LCH の自然経過と直接の関係をもつもの，あるいはその治療に関連するもの」で，尿崩症をはじめとした内分泌障害，聴力障害，整形外科的問題，中枢神経病変が主である。

中枢神経系（central nervous system：CNS）リスク領域病変（眼窩，側頭骨，乳突洞，蝶形骨，頬骨，篩骨，上顎骨，副鼻腔，前頭蓋窩，中頭蓋窩）のある例は，診断時に症状がなくても，後に尿崩症などの内分泌合併症，神経合併症を生じる可能性がある。中枢神経変性症に伴い小脳症状を生じることもあるので注意する。

晩期合併症の多くは疾患に伴うもので，治療の直接的影響はあまり問題にならないことが多い。アントラサイクリン系薬剤が使用された例では心機能のフォローが必要である。LCH で多く使用されるビンクリスチン，ビンブラスチンや，大量療法ではないシタラビンとメトトレキサート，2CdA に関しては，現時点では晩期合併症情報に乏しいため，今回は記載に含めていない。今後新たな情報が判明すれば，フォローアップガイドラインの改訂版で取り上げていくことになると思われる。なお，永久歯の形成期に LCH の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．LCH の多発骨型と多臓器型でのフォローアップスケジュール

１）多発骨型

・身体計測・二次性徴のチェック：診断後 2 年は 6 か月毎，以後は 6 ～ 12 か月毎。
・骨 X 線写真：所見の改善傾向まで 3 ～ 6 か月毎，以後は病変が疑われる時。
・頭部 MRI：CNS リスク病変陽性例は 2 年までは 1 年に 1 回，その後は 1 ～ 2 年に 1 回。
・精神学的検査：診断後 1 年は CNS リスク病変陽性例で 1 年に 1 回，その後は頭蓋内病変や

視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例で 1 ～ 3 年毎。

・内分泌評価：異常が疑われた時。

2）多臓器型

・身体計測・二次性徴のチェック：最初の 2 年は 6 か月毎，以後は 6 ～ 12 か月毎。

・骨Ｘ線写真：病変がある場合，所見改善傾向まで 3 ～ 6 か月毎，以後は病変が疑われる時。

・リスク臓器評価： 2 年までは，所見にあわせて肝エコーや肺 CT など 6 か月毎。以後は所見にあわせて適宜。

・頭部 MRI：全例で 2 年までは 1 年に 1 回。その後は 1 ～ 2 年に 1 回。頭蓋内・視床下部下垂体病変のある例では活動性病変を認めなくなるまでは 3 ～ 6 か月毎，その後は 1 ～ 2 年に 1 回。

・精神学的検査：全例で診断後 1 年は年 1 回。その後は頭蓋内病変や視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例で 1 ～ 3 年毎。

・内分泌評価：異常が疑われた時。

2．LCH に伴う合併症と評価

1）内分泌合併症

検査項目を**表 1** に示す。

2）聴力合併症

リスク因子：耳浸潤・側頭骨病変のある例，低年齢。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応(auditory brain-stem response：ABR)または歪成分耳音響放射(distortion product otoacoustic emission：DPOAE)。

b．評価方法

治療終了時にベースラインの聴力検査，以後 1 年に 1 回。

3）認知機能

リスク因子：CNS リスク領域病変のある例。

a．評価項目

発達検査，知能検査，神経を専門とする医師の診察，心理士による評価，頭部 MRI。

表１　内分泌合併症の評価とフォローアップ

		検査項目	フォローアップ間隔
水電解質	中枢性尿崩症	身長体重，血圧測定，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cre，UA 必要に応じて血漿浸透圧，尿浸透圧，血漿 AVP，検尿一般，尿 NAG，尿 β_2 MG，CCr，尿量・飲水量のチェック	随時
成長	低身長	身長体重，成長曲線，骨年齢，IGF-Ⅰ，二次性徴評価（Tanner stage）	20 歳未満は１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
性腺	思春期早発	身長体重，成長曲線，骨年齢，二次性徴評価（Tanner stage），FSH，LH，テストステロン（10 歳以上の男子），エストラジオール（８歳以上の女子）	性成熟完了まで１年に１回（身長体重測定と二次性徴評価は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
	中枢性性腺機能低下症	※思春期早発症に同じ	※男子 15 歳，女子 14 歳以上で（危険因子がある場合は１～２年引き下げて）二次性徴発来がみられない場合
甲状腺	甲状腺機能低下症	身長体重，成長曲線，骨年齢，TSH，FT4，甲状腺触診，甲状腺エコー	１年に１回
副腎系	中枢性副腎皮質機能低下症（ACTH 分泌不全症）	身長体重，成長曲線，血圧，血清コルチゾール，ACTH	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上）
			１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上）

（日本小児内分泌学会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイド抜粋）

b．評価方法

ベースラインまたは治療終了時，以後問題に応じて 1 ～ 3 年に 1 回。

4）中枢神経変性症

リスク因子：CNS リスク領域病変のある例。

a．評価項目

神経症状の診察，頭部 MRI，神経を専門とする医師による評価，重心動揺検査。

b．評価方法

ベースラインまたは治療終了時，以後問題に応じて 1 ～ 3 年に 1 回。

３．化学療法に伴う合併症と評価

１）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ダウノルビシン，ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）など。

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m^2 以上，５歳以下の使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後５年まで：全例。上記評価項目を１年に１回。

③ 治療終了後５年以降：上記評価項目を**表２**に従って行う。

表２　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m^2	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m^2 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

【コメント】

- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー

検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮），BNP を実施する。

・血漿 BNP の評価については,「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（2）二次がん

【コメント】

・アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

2）プレドニゾロン・デキサメタゾン

（1）骨密度低下・大腿骨頭壊死

リスク因子：デキサメタゾンを使用した 10 歳以上(特に女子)，プレドニゾロン 9 g/m^2 以上の使用。

a．評価項目

脊椎Ｘ線写真，骨密度（10 歳以上），股関節 MRI（ 8 歳以上）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に脊椎Ｘ線写真。

10 歳以上で治療開始した全例に骨密度。

8 歳以上で治療開始した全例に股関節 MRI。以降は有症状時のみ有症状部位の MRI。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を越えた時点で骨密度測定（ 1 回）。

③ 治療終了後 5 年以降：10 歳を越えた時点，20 歳で骨密度測定。以降は可能であれば 5 年に 1 回検査を行う。

【コメント】

・検査にあたっては，治療開始年齢，検査時年齢を考慮。

・骨密度測定は DEXA 法（可能であれば腰椎）で行う。骨密度が低値の場合（Ｚスコアが－2 SD 未満の時）は内分泌を専門とする医師または整形外科医に相談するのが望ましい。

・股関節 MRI は，冠状断 T1 強調画像，矢状断 T1 強調画像，脂肪抑制 T2 強調画像（STIR 像でも可），造影は診断には必須ではないが，行う場合は造影前後の脂肪抑制 T1 強調画像。

・股関節 MRI は原則として放射線科医が評価。

・症状がない場合であっても，MRI で異常所見があれば，整形外科医に相談することが望ましい。

・骨壊死は，股関節のみならず，膝関節，足関節にも生じうる。ビスフォスフォネート使用例でも注意。

（2）白内障

治療終了時：全例眼科受診。その後は異常を認めた時に眼科受診。

（3）低身長・肥満・耐糖能異常・高血圧

a．評価項目

体重，身長，腹囲，BMI（学童までは肥満度），血圧，骨年齢（手根骨X線写真），IGF-Ⅰ（ソマトメジンC），空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-R〕を推奨），検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目。

② 治療終了後5年まで：全例に体重，身長，BMI算出，血圧，IGF-Ⅰ（ソマトメジンC），空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1cを1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：体重，身長，IGF-Ⅰ（ソマトメジンC），BMI算出，血圧，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白）を1年に1回。

【コメント】

- 身長が－2 SDあるいは，年間成長率が同年齢の－1.5 SD以下になった場合は，内分泌を専門とする医師に相談。あるいはGH負荷テスト（GH-RH/GRF以外の負荷薬剤を用いる）を行う。相談する時は，骨端線が閉鎖するより十分に早い段階で行う。
- 可能であれば成長曲線：年間成長率のプロット（資料❶）を行い，低身長傾向があれば，骨年齢（手根骨X線写真）の評価も行う。
- 肥満度20%以上（幼児は15%以上，資料❷），中学生以上BMI 25以上の場合は内分泌を専門とする医師に相談。
- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IRが用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖140 mg/dL以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6以下が正常，2.5以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IRはインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

3）エトポシド

リスク因子：総投与量が3,000 mg/m^{2}以上または1週間に1～2回の反復投与。

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

4）シクロホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。

女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

5 歳以上：FSH，LH。

10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 3** に示す。

表 3　性腺障害（シクロホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
7.5 g/m^{2}以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	1 年に 1 回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	1 年に 1 回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- 性腺障害は LCH の下垂体病変によって生じることもある。
- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。

- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（2）膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：照射併用例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

（3）二次がん

使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

4．放射線療法

現在，小児で行われることは稀。一般に線量は低いので，筋・骨への影響はほとんど問題にならない。下垂体など頭部への照射は「Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン　⓯ 中枢神経腫瘍」の項を参照。

5．手術

LCH では診断目的の生検にとどまることがほとんどだが，時に部分切除や亜全摘などが行われる例もある。乳突洞手術など。

6．造血細胞移植

難治例で導入されることがある。「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照。

（清谷 知賀子）

◆参考文献◆

- Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al：Permanent Consequences in Langerhans Cell Histiocytosis patients：a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. Pediatr Blood Cancer **42**：438-444, 2004.
- Nanduri V, tatevossian R, Sirimanna T, et al：High Incidence of Hearing Loss in Long-term Survivors of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. Pediatr Blood Cancer **54**：449-453, 2010.
- Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, et al：Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. Pediatr Blood Cancer **54**：98-102, 2010.
- Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, et al：Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr **153**：127-132, 2008.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❼ 神経芽腫

はじめに

神経芽腫（neuroblastoma：NB）ではシスプラチンを多用する化学療法が行われる場合が多く，シスプラチン特有の晩期合併症に注意が必要である。低年齢の患者が多く，進行神経芽腫では放射線照射や大量化学療法が行われるため，晩期合併症に特に注意が必要と考えられる。このため，フォローアップスケジュール表は，進行神経芽腫を念頭において作成した。なお，全脳照射やブスルファンによる治療を施行されていなくても，永久歯の形成期に NB の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）シスプラチン・カルボプラチン

（１）腎障害

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用，腎への 15 Gy 以上の照射。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cr，尿酸，シスタチン C，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目を 24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める例，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
「カルボプラチン投与量 × 0.25 ＝シスプラチン換算量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者では，電解質補充療法を行う。特に低 Mg 血症は，発生頻度が高く，腎尿細管障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性 CKD（慢性腎臓病）を呈する患者では，腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，または治療終了後 5 年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後 5 年以降も上記評価項目を 1 年に 1 回実施する。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）聴覚障害（聴力低下・耳鳴）

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR），または歪成分耳音響放射（Distortion Product Otoacoustic Emission：DPOAE）。

b．評価方法

① 治療終了時：ベースラインの聴力検査。
② 治療終了後 5 年まで：聴力検査を 1 年に 1 回。
③ 治療終了後 5 年以降：聴力検査を必要に応じて行う。

【コメント】

- 聴力検査で異常が発見された経験者では，聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。
- DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を評価する検査で，新生児聴力スクリーニングに用いられている。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢の影響を受けやすい欠点がある。
- 聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。
- 聴覚障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有効な検査方法，治療法

表１　性腺障害（シスプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

はない。

（３）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：シスプラチン 600 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表１**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

2）シクロホスファミド・イホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

シクロホスファミドのリスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

イホスファミドのリスク因子：総投与量 60 g/m^2 以上（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 2** に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

表２　性腺障害（シクロホスファミド・イホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
CPM 7.5 g/m² 以上 IFM 60 g/m² 以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

（２）腎尿路障害

シクロホスファミド：膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）。

リスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

イホスファミド：Fanconi 症候群，膀胱炎。

Fanconi 症候群のリスク因子：総投与量 45 g/m² 以上，腎への 15 Gy 以上の照射併用。

膀胱炎のリスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

a．評価項目

シクロホスファミド：検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

イホスファミド：血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，尿酸，シスタチン C，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目にイホスファミド使用例では 24 時間クレアチニンクリアランスを追加する。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

シクロホスファミド：照射併用例では上記評価項目を 1 年に 1 回。

イホスファミド：総投与量 45 g/m² 以上または照射併用例では上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 骨盤部への 30 Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要である。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

3）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）。

（1）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算〔資料 ⓬〕）250 mg/m^2 以上， 5 歳以下での使用，胸部放射線照射を行った場合。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純 X 線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表３**に従って行う。

表３　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m^2	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの時）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m^2 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの時）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

【コメント】

- ① ～ ③ で異常を認める時は循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。

・進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
・血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（2）二次がん

【コメント】

・アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

4）エトポシド

（1）二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m^2 以上または投与スケジュールが週に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。
② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

5）ブスルファン

点滴静注用製剤ブスルフェクス® は晩期合併症に関する情報が少なく，リスク因子となる積算投与量も不明であるが，内服の場合を参考にしてフォローアップを行う。

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：600 mg/m^2 以上（内服の場合）の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時
・5 歳以上：FSH，LH。
・10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
・8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。
② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回，骨密度測定を行う。
- 静注用製剤による合併症に関するエビデンスはないが内服投与と同等のフォローが必要と考えられる。

（2）肺線維症

リスク因子：10 Gy 以上の胸部照射，TBI の併用。

a．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（3）歯牙異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常など）

リスク因子：低年齢（永久歯萌出前）での治療。

評価方法

① 治療終了時：歯科受診。最低でも 6 か月毎に歯科検診を受ける。

６）他のアルキル化剤（メルファラン，チオテパなど）

（１）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

「１．化学療法　２）シクロホスファミド・イホスファミド」,「１．化学療法　５）ブスルファン」の項を参照。

２．放射線療法

原発部位や転移部位に対して 10 Gy 以上の照射を行った場合，照射野に含まれる臓器の形態や機能についてのフォローアップが必要となる。また，腎細胞癌などの二次がんにも十分な注意が必要である。

１）頭頸部放射線照射

（１）頭蓋顔面骨変形に伴う機能的・心理学的疾患（不安，うつ，引きこもりなど）

リスク因子：低年齢での照射。治療後いつでも関係診療科および心理士と連携のできる体制が望ましい。

（２）白内障，眼窩の発育不全，視機能低下，ドライアイ等眼科的疾患

リスク因子：眼窩部に 10 Gy 以上の照射，5 Gy 以上の全身照射（分割照射）。

評価方法

治療終了時に眼科受診。

【コメント】

- 必要に応じて視野検査を行う。
- 異常に気が付いた時は早めに眼科受診を勧める。

（３）難聴，耳鳴

リスク因子：30 Gy 以上の照射，白金製剤やアミノグリコシドの併用。

評価方法

治療終了時に耳鼻科受診，聴力検査。

（４）歯芽異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常，不正咬合），顎骨の発育不全

リスク因子：歯芽に 10 Gy 以上の照射，5 歳以下で治療開始。

評価方法

最低でも 6 か月毎に歯科検診を受ける。

（5）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。

ただし 30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。
治療終了後 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例では甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコー 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の時は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

  ＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

  20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

  特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG［Children's Oncology Group］Long-Term Follow-up Guidelines Ver. 3 による）。

（6）頸動脈・鎖骨下動脈疾患

リスク因子：鎖骨上窩に 40 Gy 以上の照射。

a．評価項目

橈骨動脈拍動，上肢の蒼白，皮膚の冷汗。

臨床的に疑いがあれば鎖骨下静脈のエコー検査，MR angiography。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者，全例に診察。

② 治療終了後 5 年まで：全例に診察。

③ 治療終了後 5 年以降：鎖骨上窩に 40 Gy 以上照射している場合は，診察を行い，照射後 10 年目には，鎖骨下静脈のカラードップラー検査を施行し，異常があれば循環器を専門とする医師に相談する。

（7）二次がん（甲状腺癌以外）

【コメント】

・舌癌，口腔底癌，唾液腺癌など照射野内の二次がん発生に注意。

2）胸部放射線照射

（1）乳腺の異常（乳癌・乳腺低形成）

乳癌リスク因子：10 Gy 以上の照射。

乳腺低形成リスク因子：思春期前の 10 Gy 以上の照射。

乳癌検診

① 10 Gy 以上の胸部照射歴があるハイリスク例：25 歳以降 40 歳までは乳房 MRI 撮影または乳房エコーを推奨する。

② 全例：40 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回。

現行の日本の乳癌検診

2005 年以降，日本では 40 歳以上の女性の乳癌検診として， 2 年に 1 回のマンモグラフィ検査を推奨している。閉経前女性では**表 4** に示すようにマンモグラフィのみでは不十分であるという議論があり，現在エコーを加えたランダム化比較試験が進行中である。

表 5 に，欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診の対象と方法を示す。

表 4　若年者（40 歳未満）の乳癌検診における検査方法別欠点

	欠点
マンモグラフィ	40 歳までの若年者は高濃度乳房の傾向にあり，腫瘤検出能力が低い
エコー	検査施行者の技術に依存し，精度管理が難しい 標準化された検診方法の普及がマンモグラフィに比して遅れている
乳房 MRI	ガドリニウム造影が必要（腎障害，アレルギーがある場合不可） 体内金属のある例は不可 費用が高い マンモグラフィより感度は高いが特異度は低い

＊ 2013 年乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会）では検診におけるエコーを推奨グレード C1，診療において推奨グレード B としている。

（筆者作成）

表５　欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診

	対象	検査方法
COG	25 歳または照射８年後いずれか遅い方	マンモグラフィ＋ MRI
CCLG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI（不可の場合はエコー）
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ± MRI（MRI 不可の場合エコー）
		50 歳以上　マンモグラフィ
DCOG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ＋ MRI
		50 ～ 75 歳　マンモグラフィ

COG：Children's Oncology Group（アメリカ），CCLG：Children's Cancer and Leukaemia Group（イギリス），DCOG：Dutch Childhood Oncology Group（オランダ）

（筆者作成）

（２）肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，診断時年齢が低い。

a．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（３）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射， 5 歳未満で照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純 X 線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。
- ① ～ ③ で異常を認める時は循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（4）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

「2．放射線治療　1）頭頸部放射線照射　（5）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）」の項を参照。

（5）食道狭窄

リスク因子：胸部に放射線照射線量 30 Gy 以上，高リスク 40 Gy 以上。

評価項目

胸やけ，嚥下困難などの症状の有無を問診。

（6）脊柱側弯

リスク因子：20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1 年に 1 回，最終身長到達まで注意深く観察する。

異常を認めた場合は脊椎 X 線撮影を施行のうえ整形外科医に相談する。

3）腹部放射線照射

（1）肝線維症，肝硬変，胆汁鬱滞

リスク因子：全肝 20 ～ 30 Gy 以上の照射，肝臓が 3 分の 1 以上含まれる 40 Gy 以上の放射線照射。

a．評価項目

肝機能（ALT，AST，ビリルビン）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（2）腎障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，尿酸，シスタチン C，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目を 24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 神経芽腫では術中照射がしばしば行われるが，腎または腎動脈が照射野に含まれる場合，腎機能障害のみならず，腎萎縮をきたすことがある。
- 片腎例，腎委縮例では，必要に応じて 24 時間クレアチニンクリアランス，レノグラムをフォローする。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）膀胱疾患（膀胱線維症，膀胱尿管逆流，膀胱癌）

線維症・膀胱尿管逆流のリスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射。

膀胱癌のリスク因子：骨盤部への放射線照射，シクロホスファミド，イホスファミドの併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（4）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：精巣 6 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

卵巣 思春期前 10 Gy 以上，思春期後 5 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年の時は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（5）骨盤形成不全・子宮低形成・膣の線維化

骨盤形成不全のリスク因子：20 Gy 以上の照射。

子宮低形成のリスク因子：思春期前の治療，30 Gy 以上の照射，TBI。

膣の線維化のリスク因子：思春期前は 35 Gy 以上の照射，思春期後は 55 Gy 以上の照射。

評価項目

エコー（経膣または経腹），骨盤単純 X 線撮影，MRI。

【コメント】

- 二次性徴完成前に治療を行った例では，子宮発育不良となる可能性がある。流産，死産，低出生体重児のリスクがあるため，挙児希望，妊娠の場合は経験者に十分な情報提供を行い，産婦人科医に相談する。
- 化学療法と膣への照射を併用した例では，膣の線維化に伴う性機能障害に注意し，必要に応じ，産婦人科医に相談する。

（6）脊柱側弯，後弯症

リスク因子：20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1 年に 1 回，最終身長到達まで注意深く観察する。

異常を認めた場合は脊椎 X 線撮影を施行のうえ整形外科医に相談する。

（7）消化管疾患（慢性腸炎，腸閉塞）

リスク因子：腰仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

（8）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への 10 Gy 以上の照射，2 歳未満での照射。

a．評価項目

血圧，空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：照射例全例に空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白）を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：リスク因子を持つ例，空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白）を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140 mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

（9）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：腰椎，仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降に便潜血検査を 1 年に 1 回 → 陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

- 現在日本では 40 歳以降， 1 年に 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。COG ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から， 5 年毎に大腸内視鏡検査を行うよう勧めている。

4）四肢放射線照射

（1）成長障害，脚長差，変形

リスク因子：低年齢，骨端線への 20 Gy 以上の放射線照射。

a．評価項目

身長，四肢の長さ，座高。

b．評価方法

最終身長到達まで注意深く観察する。

異常を認めた場合は整形外科医に相談する。

3．手術療法

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，尿酸，シスタチン C，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目，24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：片腎例，腎萎縮例，①，② で異常がみられた例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 副腎原発，あるいは腎近傍の後腹膜原発神経芽腫では，原発腫瘍切除術に伴う腎動脈周囲への手術的侵襲によって腎動脈に傷害が発生し，遅発性腎動脈狭窄による腎萎縮を合併する場合があり，注意が必要である。
- 片腎例，腎委縮例では，必要に応じて 24 時間クレアチニンクリアランス，レノグラムをフォローする。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。
- 対象：手術療法において腎動脈周囲に手術的侵襲が加わったと考えられる例，片腎摘出例。
- 頸部や縦隔の交感神経節原発の症例では，腫瘍そのものまたは手術により，患側の縮瞳，眼瞼下垂，顔面の発汗低下を主徴とする Horner 症候群を呈することがあるが，これに対する有効な治療法はない。

4．造血細胞移植

「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照する。

5．輸血

「V．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（前田 尚子・福田 稔）

◆参考文献◆

- Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al：Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer **97**：2397-2403, 2003.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al：High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. Cancer **91**：613-621, 2001.
- Jones DP, Spunt SL, Green D, et al：Renal late effects in patients treated for cancer in childhood：A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **51**：724-731, 2008.
- Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, et al：Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood：A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **52**：439-446, 2009.
- 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2．疫学・診断編 2013 年版，金原出版，2013.
- de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al：Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors：a retrospective cohort study. Lancet Oncol **13**：1002-1010, 2012.
- Perwein T, Lackner H, Sovinz P, et al：Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma Pediatr Blood Cancer **57**：629-635, 2011.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❽ 肝芽腫

はじめに

肝芽腫（hepatoblastoma：HBL）に対する一般的な治療は，手術による腫瘍摘出と化学療法であり，わが国では，シスプラチンとピラルビシン（THP- アドリアマイシン）の併用療法が基本的な化学療法である。一方，世界的にはシスプラチンとドキソルビシンの併用療法が基本になっている。また，シクロホスファミド，イホスファミド，エトポシドが使用されている例もあり，それぞれの薬剤の晩期合併症にも注意する（「Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン ⓫ 横紋筋肉腫」を参照）。近年，肝移植が行われることもあり，移植外科と連携したフォローが必要な例もある。また，APC 遺伝子異常を持つ肝芽腫例においては，二次がんとしての結腸癌に対するフォローが望まれる。なお，永久歯の形成期に HBL の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）シスプラチン，カルボプラチン

（１）腎障害

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cr，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目に 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める

例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
「カルボプラチン投与量× 0.25 ＝シスプラチン換算量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者では，電解質補充療法を行う。特に低 Mg 血症は，発生頻度が高く，腎尿細管障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の CKD（慢性腎臓病）を呈する患者では，腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，または治療終了後 5 年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後 5 年以降も上記評価項目を 1 年に 1 回実施する。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）聴覚障害（聴力低下・耳鳴）

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR），または歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）

b．評価方法

① 治療終了時：ベースラインの聴力検査。

② 治療終了後 5 年まで：聴力検査を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：聴力検査を必要に応じて行う。

【コメント】

- 聴力検査で異常が発見された経験者では，聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。
- DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を評価する検査で，新生児聴力スクリーニングに用いられている。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢の影響を受けやすい欠点がある。
- 聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。

・聴覚障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有効な検査方法，治療法はない。

（3）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：シスプラチン 600 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表１**に示す。

表１　性腺障害（シスプラチン・カルボプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察が必要である。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビンB（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

2）アントラサイクリン

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）など。

（1）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m^2 以上，5 歳以下の使用。

a．評価項目

心電図，心エコー，BNP，血圧。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表２**に従って行う。

表２　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m^2	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m^2 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。　（筆者作成）

【コメント】

・各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

・① ～ ③ で異常を認める時は，循環器を専門とする医師に相談する。

・心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。

・心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。

・進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。

・血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（2）二次がん

【コメント】

・アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意する。

2．手術

1）開腹手術例

一般的に，開腹手術を受けた患者では，腸管の癒着に伴うイレウス症状に注意が必要である。

2）肝切除例

治療終了後 1 年に 1 回程度，肝機能検査を行い，持続する肝機能異常がある場合は，消化器科医にコンサルトし，生検を考慮する。

3）肝移植例

未だ長期的な合併症についての知見が蓄積されていないが，移植肝には，組織学的な肝線維化がみられるという報告があり，ヒアルロン酸，Ⅳ型コラーゲンなどの線維化マーカーのフォローを考慮すべきである。また，肝内，または吻合部の胆管狭窄の報告例があり，胆汁うっ滞，胆管炎の症状に注意が必要である。

4）肺切除例

定期的な肺機能検査を実施する。

3．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（堀　浩樹）

◆参考文献◆

- Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al：Auditory late effects of childhood cancer therapy：a report from the Children's Oncology Group. Pediatrics **125**：e938-950, 2010.
- Kolinsky DC, Hayashi SS, Karzon R, et al：Late onset hearing loss：a significant complication of cancer survivors treated with Cisplatin containing chemotherapy regimens. J Pediatr Hematol Oncol **32**：119-123, 2010.
- Sivaprakasam P, Gupta AA, Greenberg ML, et al：Survival and long-term outcomes in children with hepatoblastoma treated with continuous infusion of cisplatin and doxorubicin. J Pediatr Hematol Oncol **33**：e226-230, 2011.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

❾ Wilms 腫瘍

はじめに

治療を受けた時の年齢，病期，放射線療法の場所と量などによって，長期フォローアップ外来で経過観察するポイントや必要な検査の項目は異なる。一般に神経芽腫や骨・軟部組織腫瘍ほど強力な化学療法を必要とすることは少なく，化学療法特有の晩期合併症は比較的稀である。生命予後がよいだけに，脊椎側弯，骨盤形成不全，妊娠・分娩合併症などが大きな問題となり得る。また両側発症の場合や特殊な型[注]（Denys-Drash 症候群，WAGR 症候群）では，腎不全を合併する危険が高く，十分な腎機能のフォローが必要となる。なお，永久歯の形成期に Wilms 腫瘍の治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

注：腎不全を合併する特殊な病型（NWTS の知見より）

① Denys-Drash 症候群：WT1 遺伝子内の変異によって Wilms 腫瘍，仮性半陰陽，腎不全を合併する症候群で， 5 年以内に腎不全になる例もある。20 年累積腎不全発症率は 60%を超えると報告されている。

② WAGR 症候群：WT1 遺伝子を含む広範囲の染色体欠失によって起こり，Wilms 腫瘍，無虹彩症，知能発育遅滞，尿路奇形を特徴とする。Denys-Drash 症候群より遅発性だが，20 年累積腎不全発症率は約 40%と高率である。

③ 男性生殖器奇形合併例：20 年累積腎不全発症率は 11%と報告されている。

④ 両側発症例：20 年累積腎不全発症率 5.5%と報告されている。

１．化学療法

１）アクチノマイシンD

アクチノマイシンDによる治療を受けた小児に，急性・用量依存性・可逆性の肝中心静脈閉塞症（veno-occlusive disease：VOD）または類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）が観察されている。肝機能障害以外の晩期合併症は知られていない。

２）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）。

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m^2 以上，５歳以下の使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後５年まで：全例に上記評価項目を１年に１回。

③ 治療終了後５年以降：上記評価項目を**表１**に従って行う。

表１　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m^2	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m^2 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

【コメント】

- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（2）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

3）シクロホスファミド・イホスファミド

（1）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

シクロホスファミドのリスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

イホスファミドのリスク因子：総投与量 60 g/m^2 以上（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を年 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 2** に示す。

表２　性腺障害（シクロホスファミド・イホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
CPM 7.5 g/m² 以上 IFM 60 g/m² 以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビンＢ（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（２）腎尿路障害

- シクロホスファミド：膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）。
  リスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。
- イホスファミド：Fanconi 症候群，膀胱炎。
  Fanconi 症候群のリスク因子：総投与量 45 g/m² 以上，腎への 15 Gy 以上の照射。
  膀胱炎のリスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

a．評価項目

- シクロホスファミド：検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。
- イホスファミド：血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンＣ，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。上記評価項目にイホスファミド使用例では 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

- シクロホスファミドでは照射併用例では上記評価項目を 1 年に 1 回。
- イホスファミド総投与量 45 g/m² 以上または照射併用例では上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 骨盤部への 30 Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイド ⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

2．放射線療法

腎芽腫以外の腎明細胞肉腫や腎ラブドイド腫瘍に関しては，手術以外に比較的強力な化学療法に加え，強力な放射線療法が行われるため，晩期合併症にも注意が必要である。急性放射線誘導性肝疾患も，VOD/SOS の特徴である内皮細胞傷害を引き起こす。ウイルス性肝炎または鉄過剰症のような素因となる疾患がない症例では，治療後の持続性放射線肝障害は稀であると考えられるが，放射線量，肝容積，若い治療時年齢ならびにアクチノマイシンDおよびドキソルビシンのような放射線様作用性の化学療法併用に伴って増加する。

局所照射：原発部位や転移部位に対して 10 Gy 以上の照射を行った場合，照射野に含まれる臓器の形態や機能についてのフォローアップが必要となる。また，腎細胞癌などの二次発がんにも十分な注意が必要である。

1）腹部・骨盤部

最近では腎芽腫の場合は低線量(10 Gy 前後)のことが多くなったが，20 年以上前に治療を受けた場合や腎明細胞肉腫や腎ラブドイド腫瘍の場合には線量が多い(20 ～ 30 Gy)ため，晩期合併症についても十分な注意が必要である。

（1）肝線維症，肝硬変，胆汁鬱滞

リスク因子：全肝 20 ～ 30 Gy 以上の照射，肝臓が 3 分の 1 以上含まれる 40 Gy 以上の放射

線照射。

a．評価項目

肝機能（ALT，AST，ビリルビン）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（2）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：腹部への 30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降は便潜血検査を 1 年に 1 回 → 陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

- 現在日本では 40 歳以降，1 年に 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。COG（Children's Oncology Group）ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から，5 年毎に大腸内視鏡検査を行うよう勧めている。

（3）腎障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，白金製剤，アルキル化剤などの併用。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。上記評価項目を 24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 片腎例，腎萎縮例では，必要に応じて 24 時間クレアチニンクリアランス，レノグラムをフォローする。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（4）膀胱疾患（膀胱線維症，膀胱尿管逆流，膀胱癌）

リスク因子：線維症・膀胱尿管逆流，骨盤部への 30 Gy 以上の照射，膀胱癌，骨盤部への放射線照射，シクロホスファミド，イホスファミドの併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（5）性腺障害（不妊・早発閉経）

リスク因子：精巣 6 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

卵巣 思春期前 10 Gy 以上，思春期後 5 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 3** に示す。

表 3　性腺障害（放射線療法）のフォローアップ

対象	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
全例	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	1 年に 1 回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	1 年に 1 回

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

・挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⑫ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（6）脊柱側弯

リスク因子：20 Gy 以上の照射例。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後：1 年に 1 回，最終身長到達まで注意深く観察する。

異常を認めた場合は整形外科医に相談する。

（7）骨盤形成不全・子宮低形成・膣の線維化

骨盤形成不全のリスク因子：20 Gy 以上の照射。

子宮低形成のリスク因子：思春期前の治療，30 Gy 以上の照射，TBI。

膣の線維化のリスク因子：思春期前は 35 Gy 以上の照射，思春期後は 55 Gy 以上の照射。

評価項目

エコー（経膣または経腹），骨盤単純Ｘ線写真，MRI。

【コメント】

・二次性徴完成前に治療を行った例では，子宮発育不良となる可能性がある。流産，死産，低出生体重児のリスクがあるため，挙児希望，妊娠の場合は経験者に十分な情報提供を行い，産婦人科医に相談する。

・化学療法と膣への照射を併用した例では，膣の線維化に伴う性機能障害に注意し，必要に応じ，産婦人科医に相談する。

（8）消化管疾患（慢性腸炎，腸閉塞）

リスク因子：腰仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

（9）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への 10 Gy 以上の照射，2 歳未満での照射。

a．評価項目

空腹時血糖，HbA1c 検査，検尿（糖，蛋白），空腹時インスリン（血糖値とインスリン値よりインスリン抵抗性〔HOMA-IR〕を算出）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：照射例は全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：リスク因子を持つ例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140 mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

2）肺照射

（1）乳腺の異常（乳癌・乳腺低形成）

- 乳癌リスク因子：10 Gy 以上の照射例。
- 乳腺低形成リスク因子：思春期前の 10 Gy 以上の照射。

乳癌検診

① 10 Gy 以上の胸部照射歴があるハイリスク例：25 歳以降 40 歳までは乳房 MRI 撮影または乳房エコーを推奨する。

② 全例：40 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回。

現行の日本の乳癌検診

2005 年以降，日本では 40 歳以上の女性の乳癌検診として，2 年に 1 回のマンモグラフィ検査を推奨している。閉経前女性では**表 4** に示すようにマンモグラフィのみでは不十分であるという議論があり，現在エコーを加えたランダム化比較試験が進行中である。また，欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診を**表 5** に示す。

表 4　若年者（40 歳未満）の乳癌検診における検査方法別欠点

	欠点
マンモグラフィ	40 歳までの若年者は高濃度乳房の傾向にあり，腫瘤検出能力が低い
エコー	検査施行者の技術に依存し，精度管理が難しい 標準化された検診方法の普及がマンモグラフィに比して遅れている
乳房 MRI	ガドリニウム造影が必要（腎障害，アレルギーがある場合不可） 体内金属のある例は不可 費用が高い マンモグラフィより感度は高いが特異度は低い

2013 年乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会編）では検診におけるエコーを推奨グレード C1，診療において推奨グレード B としている。（筆者作成）

表５　欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診

	対象	検査方法
COG	25 歳または照射 ８年後いずれか遅い方	マンモグラフィ＋ MRI
CCLG	25 歳以降	25 ～ 30 歳：MRI（不可の場合はエコー）
		30 ～ 50 歳：マンモグラフィ± MRI（MRI 不可の場合エコー）
		50 歳以上：マンモグラフィ
DCOG	25 歳以降	25 ～ 30 歳：MRI
		30 ～ 50 歳：マンモグラフィ＋ MRI
		50 ～ 75 歳：マンモグラフィ

COG：Children's Oncology Group（アメリカ），CCLG：Children's Cancer and Leukaemia Group（イギリス），DCOG：Dutch Childhood Oncology Group（オランダ）

（筆者作成）

（２）肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，診断時年齢が低い。

a．評価項目

胸部単純Ｘ線写真，SpO_2，肺機能検査（肺活量〔VC〕，％肺活量〔％VC〕，１秒量〔FEV1.0〕，１秒率〔FEV1.0％〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に上記評価項目。

② 治療終了後５年まで：治療終了時評価で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例に上記評価項目を１年に１回。

③ 治療終了後５年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例に上記評価項目を１年に１回。

（３）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射，５歳未満で照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後５年まで：全例に上記評価項目を１年に１回。

③ 治療終了後５年以降：全例に上記評価項目を１年に１回。

【コメント】

- 各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。
- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 血糖 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（4）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

・甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

・甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：全例に治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。治療終了 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例に甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコーを 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の場合は内分泌を専門とする医師に相談。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた場合，内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

  ＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

  20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

  特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG〔Long-Term Follow-up Guideline Ver3〕による）。

３．手術療法

腎部分切除術に伴う腎動脈周囲への手術的侵襲によって腎動脈に傷害が発生し，遅発性腎動脈狭窄による腎萎縮を合併する場合があり，注意が必要である。

対象：片腎例，両側発症例での腎部分切除例。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に上記評価項目を 24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：片腎例，腎萎縮例，①，② で異常がみられた例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・片腎例，腎委縮例，①，②，③ で異常がみられた例では，24 時間クレアチニンクリアランス，レノグラム，腎エコーを必要に応じてフォローする。

４．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（石田 也寸志）

◆参考文献◆

- D'Angio GJ：The National Wilms Tumor Study：a 40 year perspective. Lifetime Data Anal **13**：463-470, 2007.
- Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, et al：Early and late mortality after diagnosis of Wilms tumor. J Clin Oncol **27**：1304-1309, 2009.
- Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al：End stage renal disease in patients with Wilms tumor：results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. J Urol **174**：1972-1975, 2005.
- Green DM, Lange JM, Peabody EM, et al：Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor：a report from the national Wilms tumor long-term follow-up study. J Clin Oncol **28**：2824-2830, 2010.
- Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, et al：Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor：an international collaborative study. International Journal of Cancer **127**：657-666, 2010.
- de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al：Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors：a retrospective cohort study. Lancet Oncol **13**：1002-1010, 2012.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

⑩ 骨肉腫

骨肉腫に対して用いられる主な抗がん剤はメトトレキサート（MTX），シスプラチン，ドキソルビシン，イホスファミドである。現在，日本では日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）による臨床研究プロトコール JCOG0905 が行われている。欧米の最近の臨床試験としては POG-8651，COG-0133，EURAMOS-I などがあるが，これらのプロトコールでも上記薬剤が用いられている。骨肉腫の治療は，化学療法，手術，時に放射線療法が行われており，治療後のフォローアップは整形外科医とともに行う必要がある。

１．化学療法

１）大量メトトレキサート療法

（１）白質脳症，認知機能障害，知能障害

骨肉腫では 1 回に 8 ～ 12 g/m^2 のメトトレキサート療法が行われる。JCOG0905 での総量は 80 ～ 120 g/m^2 である。骨肉腫における大量 MTX 療法は投与時間は短いが総量は非常に多い。

a．評価項目

頭部 MRI，（状況により）認知力検査，知能検査。

b．評価方法

① 治療終了時：全例頭部 MRI。頭部 MRI は，下記コメント参照。

② 治療終了後 5 年まで：以後，認知力，知能低下が疑われる時は神経を専門とする医師に紹介。心理士に相談の上，認知力検査，知能検査を施行。

③ 治療終了後 5 年以降：② を参照。

【コメント】

- 治療終了時の頭部 MRI で異常がなければ，その後は必要ない。MRI は原則として放射線科医が評価。
- 治療終了時の頭部 MRI で異常があれば，１年後に再検査を行う。症状がなく，画像の

みの白質の変化があれば脳波検査を施行，可能であればSPECTも行う。脳波（施行していればSPECT）に異常がなければ数年後に頭部MRIの再検査を行う。1年後の頭部MRIで異常があれば，以後1年に1回再検査をし，3年以降も異常が続く時は神経を専門とする医師に相談する。

（2）骨粗鬆症

a．評価項目

骨密度。

b．評価方法

① 治療終了時：10歳以上で治療を開始した全例に骨密度。

② 治療終了後5年まで：10歳を超えた時，骨密度。

③ 治療終了後5年以上：10歳を超えた時，骨および20歳で骨密度。

2）シスプラチン・カルボプラチン

（1）腎障害

リスク因子：シスプラチン300 mg/m^{2}以上，カルボプラチン1,200 mg/m^{2}以上の使用。

a．評価項目

血圧，血清Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿β_2ミクログロブリン，尿NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目に24時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後5年まで：全例上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：シスプラチン総投与量300 mg/m^{2}以上，または，② で異常を認める例は上記評価項目を1年に1回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
  「カルボプラチン投与量× 0.25 ＝シスプラチン換算量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者では，電解質補充療法を行う。特に低Mg血症は，発生頻度が高く，腎尿細管障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の腎不全を呈する患者では，腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量300 mg/m^{2}以上，または治療終了後5年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後5年以降も上記評価項目を1年に1回実施する。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドラ

イン　⑪ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）聴覚障害（聴力低下・耳鳴）

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR），または歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例ベースラインの聴力検査。

② 治療終了後 5 年まで：全例聴力検査を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：聴力検査を必要に応じて行う。

【コメント】

- 聴力検査で異常が発見された経験者では，聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。
- DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を評価する検査で，新生児聴力スクリーニングに用いられている。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢などの影響を受けやすい欠点がある。
- 聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。
- 聴覚障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有効な検査方法，治療法はない。

（3）性腺障害

リスク因子：シスプラチン 600 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：全例治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表１**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

表１　性腺障害（シスプラチン・カルボプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

３）アントラサイクリン系薬剤

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン）

（１）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m^2 以上，5 歳以下の使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後 5 年まで：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表２**に従って行う。

【コメント】

- ① ～③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

表２　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料⓬を参照。　（筆者作成）

（２）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

４）イホスファミド

メトトレキサート，シスプラチン，ドキソルビシンの 3 剤による術前治療が不奏効な例で術後に使用される。

（１）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：男子で総投与量 60 g/m² 以上の場合は性腺障害のリスクが高い。
女子における投与量と性腺障害の関係については不明である。

表３　性腺障害（イホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
60 g/m² 以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子と比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：全例治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表３**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降の男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（2）Fanconi 症候群，膀胱炎

Fanconi 症候群のリスク因子：総投与量 45 g/m^2 以上。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目，24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：総投与量 45 g/m^2 以上の例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⑪ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

2．放射線療法

骨肉腫に対しては原則として放射線治療を行わない。しかし，重粒子線治療を行う場合がある。

1）重粒子線照射

骨盤や脊柱発生の骨肉腫などで手術による切除が不能な症例に対して重粒子線治療が行われている。合併症としては骨壊死などが考えられるが，重粒子線治療の歴史は浅くまだ長期にわたる効果や合併症については明らかになっていない。

a．評価項目

照射野周囲の MRI。

b．評価方法

① 治療終了時：照射野周囲の MRI。

② 治療終了後 5 年まで：必要に応じて照射野周囲の MRI。

③ 治療終了後 5 年以降：必要に応じて照射野周囲の MRI。

【コメント】

- 臨床上必要時（痛みなどの症状がある時）追加で評価する。

３．手術

手術によってほぼ全員が 4 級以上の身体障害者手帳交付対象者となる。

画像診断の進歩によって腫瘍の範囲を正確に判断できるようになり，患肢切断術より患肢温存術を選択される例が増加している。現在では，切断術を選択せざるを得ない患者は全体の 2 割以下に減少している。

１）切断術

（１）幻肢痛

術後より長期にわたり続く合併症である。客観的な評価法はない。

（２）義肢に関わる問題

a．評価項目

整形外科医との相談，義肢の調整。

b．評価方法

① 治療終了時：義肢の調整。

② 治療終了後 5 年まで：義肢の調整を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：義肢の調整を 1 年に 1 回。

【コメント】

・臨床上，必要と判断された場合は，追加で評価する。義肢が破損した場合や脚長差を生じた場合には再作成する。義肢装具士との連携が重要である。

２）患肢温存術（下肢原発例）

以下の晩期合併症のために最終的に切断に至る例もある。20 年以上の長期経過観察が必要である。整形外科医と相談してフォローアップを行う。

（１）脚長差

骨の成長が未熟な小児において患肢温存術を施行した場合に問題となる。

a．評価項目

棘果長（上前腸骨棘から脛骨遠位部の内果までの距離：spina malleollar distance〔SMD〕）を測定。

b．評価方法

① 治療終了時：SMD の測定。

② 治療終了後 5 年まで：SMD の測定を 1 年に 3 ～ 4 回。

③ 治療終了後 5 年以降：SMD の測定を 1 年に 1 回。

【コメント】

・骨の成長がみられる間は外来受診時に測定する。脚長差が 5 cm までの場合は補高装具で対応できるが，それ以上になった場合は脚延長術などの手術を考慮する。成長型人工関節（延長できるタイプの人工関節）を用いて患肢温存した場合は，半年毎に最大 1.5 cm/ 回ずつ人工関節を延長する。

（2）人工関節のゆるみ，破損

a．評価項目

局所のＸ線撮影，必要があれば CT や MRI を追加する。

b．評価方法

① 治療終了時：局所のＸ線撮影で評価する。

② 治療終了後 5 年まで：局所の X 線撮影を 1 年に 2 回。

③ 治療終了後 5 年以降：局所の X 線撮影を 1 年に 1 回。

【コメント】

・臨床上，必要と判断された場合（痛みが出現した時など）に追加で評価する。人工関節の再置換が必要になる場合もある。

（3）人工関節の感染

人工関節で最も問題となるのが感染である。局所の熱感，発赤，腫脹がある場合，感染を疑う。穿刺液の細菌培養を行い，菌が検出されれば確定診断となる。いったん感染を起こすと頻回の手術や長期間の抗生物質の投与が必要となり，患者の日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）が低下する。最終的に切断に至る場合もある。

（米本 司）

◆参考文献◆

- Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al：Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy：A Report From the Children's Oncology Group. Pediatrics **125**：e938-e950, 2010.
- Janeway AK：Sequelae of osteosarcoma medical therapy：a review of rare acute toxicities and late effects. Lancet oncology **11**：670-678, 2010.
- Ness KK, Leisenring WM, Huang S, et al：Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer **115**：1984-1994, 2009.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

⓫ 横紋筋肉腫

はじめに

横紋筋肉腫（rabdomyosarcoma：RMS）では，原発部位の摘出術と手術部位への放射線照射が行われることが一般的であり，これらの集学的治療により病変部の機能障害や外見異常が認められることがある。放射線照射では，40 ～ 50 Gy の照射が行われるが，1970 年代に治療された患者では 60 Gy の高線量で治療された例もあり注意を要する。なお，永久歯の形成期にRMSの治療を受けた場合には歯牙異常が起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）シクロホスファミド・イホスファミド

（１）性腺障害

シクロホスファミドのリスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

イホスファミドのリスク因子：総投与量 60 g/m^2（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。

- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表１**に示す。

表１　性腺障害（シクロホスファミド・イホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
CPM 7.5 g/m² 以上 IFM 60 g/m² 以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察が必要である。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を 超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回，骨密度測定を行う。

（２）腎尿路障害

- シクロホスファミド：膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）。

  リスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。
- イホスファミド：Fanconi 症候群，膀胱炎。

  Fanconi 症候群のリスク因子：総投与量 45 g/m² 以上，腎への 15 Gy 以上の照射。

膀胱炎のリスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

a．評価項目

- シクロホスファミド：検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。
- イホスファミド：血圧，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cr，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目にイホスファミド使用例では 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

- シクロホスファミドと照射との併用例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。
- イホスファミド総投与量 45 g/m^2 以上または照射併用例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 骨盤部への 30 Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要である。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン ⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

2）アクチノマイシンD

アクチノマイシンDによる治療を受けた患者では，急性期に用量依存性・可逆性の肝中心静脈閉塞症（veno-occluisive disease：VOD）または類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruciton syndrome：SOS）が観察されることがあり，肝関連の晩期合併症に注意する。肝機能障害以外の晩期合併症は知られていない。

3）アントラサイクリン

ドキソルビシン（DXR：アドリアマイシン），ピラルビシン（THP- アドリアマイシン）など。

（1）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m^2 以上，5 歳以下の使用，胸部への放射線照射を行った場合。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後5年まで：上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：上記評価項目を**表2**に従って行う。

表2　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100～250 mg/m²	1歳以上5歳未満	15歳まで	1年に1回
		16～20歳（15歳まで異常なしの時）	2年に1回
	5歳以上10歳未満	20歳まで	2年に1回
	10歳以上	治療終了後10年まで	2年に1回
250 mg/m² 以上	1歳以上10歳未満	20歳まで	1年に1回
	10歳以上	治療終了後10年まで	1年に1回
アントラサイクリン使用あり	1歳未満	15歳まで	1年に1回
		16～20歳（15歳まで異常なしの時）	2年に1回

各アントラサイクリンのDXR換算は資料⓬を参照。

（筆者作成）

【コメント】

- ①～③で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
- 血漿BNPについては「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（2）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後5年（特に3年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意する。

4）エトポシド

二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m^2 以上または投与スケジュールが 1 週間に 1 ～ 2 回の投与。

a．評価項目

末梢血血算（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意する。

② 5 年目以降：1 年 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

5）シスプラチン，カルボプラチン

（1）腎障害

リスク因子：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用，腎への 15 Gy 以上の照射。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cr，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目に 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
  「カルボプラチン投与量× 0.25 ＝シスプラチン換算量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者では，電解質補充療法を行う。特に低 Mg 血症は，発生頻度が高く，腎尿細管障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性 CKD（慢性腎臓病）を呈する患者では，腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，または治療終了後 5 年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後 5 年以降も上記評価項目を 1 年に 1 回実施する。

・eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）聴覚障害（聴力低下・耳鳴）

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR），または歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）。

b．評価方法

① 治療終了時：ベースラインの聴力検査。

② 治療終了後 5 年まで：聴力検査を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：聴力検査を必要に応じて行う。

【コメント】

・聴力検査で異常が発見された経験者では，聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。

・DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を検査する。新生児聴力スクリーニングに用いられている検査法である。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢の影響を受けやすい欠点がある。

・聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。

・聴覚障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有効な検査方法，治療法はない。

（3）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：シスプラチン 600 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

・5 歳以上：FSH，LH。

・10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表３**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察が必要である。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

表３　性腺障害（シスプラチン・カルボプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

２．放射線療法

原発部位や転移部位に対して 10 Gy 以上の放射線照射を行った場合，照射野に含まれる臓器の形態や機能ついてのフォローアップが必要となる。また，二次がんにも十分な注意が必要である。

１）頭頸部

（１）頭蓋顔面骨変形に伴う機能的（鼻閉，慢性副鼻腔炎など）・心理学的疾患（不安，うつ，引きこもりなど）

リスク因子：頭頸部手術，低年齢での頭頸部への照射。

関係診療科および臨床心理士との連携ができる体制が望ましい。

（2）白内障，眼窩の発育不全，視機能低下，ドライアイ等の眼科的疾患

リスク因子：眼窩部に 10 Gy 以上の照射。

評価方法

治療終了時に眼科受診。

【コメント】

・必要に応じて視野検査を行う。

・異常に気付いた時は早めに眼科受診を勧める。

（3）難聴，耳鳴

リスク因子：聴覚器官への 30 Gy 以上の照射，白金製剤やアミノグリコシドの併用。

評価方法

治療終了時に耳鼻科受診，聴力検査。

（4）歯芽異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常，不正咬合），顎骨の発育不全

リスク因子：歯芽に 10 Gy 以上の照射， 5 歳以下での治療開始。

評価方法

最低でも 6 か月毎に歯科検診を受ける。

（5）唾液分泌不全

リスク因子：唾液腺への 26 Gy 以上の照射。唾液分泌不全に続発する齲歯に注意する。

（6）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：甲状腺への 10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，甲状腺への 20 ～ 29 Gy の照射。

ただし甲状腺への 30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

④ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例。甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコーを 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記録を行う。

成長率低下のある時は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

  ＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

  20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

  特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG［Children's Oncology Group］Long-Term Follow-up Guidelines Ver. 3 による）。

（7）頸動脈・鎖骨下動脈疾患

リスク因子：鎖骨上窩に 40 Gy 以上の照射。

a．評価項目

橈骨動脈拍動，上肢の蒼白，皮膚の冷感。臨床的に疑いがあれば鎖骨下静脈のエコー検査，MR angiography。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある全例に診察。

② 治療終了後 5 年まで：リスク因子のある全例に診察。

③ 治療終了後 5 年以降：鎖骨上窩に 40 Gy 以上照射している場合は，診察を行い，照射後 10 年目には，鎖骨下静脈のカラードップラー検査を施行し，異常があれば循環器を専門とする医師に相談。

（8）二次がん（甲状腺癌以外）

舌癌，口腔底癌，唾液腺癌など照射野内の二次がん発生に注意する。

2）胸部

（1）乳腺の異常（乳癌・乳腺低形成）

乳癌リスク因子：乳腺への 10 Gy 以上の照射。

乳腺低形成リスク因子：思春期前の乳腺への 10 Gy 以上の照射。

乳癌検診

① 10 Gy 以上の乳腺照射歴があるハイリスク例：25 歳以降 40 歳までは乳房 MRI 撮影または乳房エコーを推奨する。

② 全例：40 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回。

現行の日本の乳癌検診

2005 年以降，日本では 40 歳以上の女性の乳癌検診として，2 年に 1 回のマンモグラフィ検査を推奨している。閉経前女性では**表 4** に示すようにマンモグラフィのみでは不十分であるという議論があり，現在エコーを加えたランダム化比較試験が進行中である。

表 5 に，欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診の対象と方法を示す。

（2）肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：肺への 10 Gy 以上の照射，低年齢での照射。

表 4　若年者（40 歳未満）の乳癌検診における検査方法別欠点

	欠 点
マンモグラフィ	40 歳までの若年者は高濃度乳房の傾向にあり，腫瘤検出能力が低い
エコー	検査施行者の技術に依存し，精度管理が難しい 標準化された検診方法の普及がマンモグラフィに比して遅れている
乳房 MRI	ガドリニウム造影が必要（腎障害，アレルギーがある場合は不可） 体内金属のある例は不可 費用が高い マンモグラフィより感度は高いが特異度は低い

2013 年乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会）では検診におけるエコーを推奨グレード C1，診療において推奨グレード B としている。

（筆者作成）

表 5　欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診

	対象	検査方法
COG	25 歳または照射 8 年後いずれか遅い方	マンモグラフィ＋ MRI
CCLG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI（不可の場合はエコー）
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ± MRI（MRI 不可の場合エコー）
		50 歳以上　マンモグラフィ
DCOG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ＋ MRI
		50 ～ 75 歳　マンモグラフィ

COG：Children's Oncology Group（アメリカ），CCLG：Children's Cancer and Leukaemia Group（イギリス），DCOG：Dutch Childhood Oncology Group（オランダ）

（筆者作成）

a．評価項目

胸部単純 X 線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（3）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射，5 歳未満での照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目に胸部単純 X 線写真を加える。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- ① ～ ③ で異常を認める時は循環器を専門とする医師に相談する。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（4）食道狭窄

リスク因子：胸部への 30 Gy 以上の照射。40 Gy 以上の照射は高リスクとなる。

評価項目

胸やけ，嚥下困難などの症状の有無を問診。

（5）脊柱側弯

リスク因子：20 Gy 以上の脊柱への照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

治療終了後，1年に1回，最終身長到達まで注意深く観察する。異常を認めた場合は脊椎X線撮影を施行のうえ，整形外科医に相談する。

3）腹部

（1）肝線維症，肝硬変，胆汁鬱滞

リスク因子：全肝への20～30 Gy以上の照射，肝臓が3分の1以上含まれる40 Gy以上の照射。

a．評価項目

肝機能（ALT，AST，ビリルビン）。

b．評価方法

上記評価項目を1年に1回。

（2）腎障害

リスク因子：腎への10 Gy以上の照射，アルキル化剤の併用。

a. 評価項目

血圧，血清Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，尿酸，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿β_2ミクログロブリン，尿NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目と24時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後5年まで：上記評価項目を1年に1回。

③ 治療終了後5年以降：10 Gy以上の照射例では，上記評価項目を1年に1回。

【コメント】

・eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）膀胱疾患（膀胱線維症，膀胱尿管逆流，膀胱癌）

膀胱線維症のリスク因子：膀胱尿管逆流，骨盤部への30 Gy以上の照射。

膀胱癌のリスク因子：骨盤部への放射線照射，シクロホスファミド，イホスファミドの併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

上記評価項目を1年に1回。

（4）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：精巣 6 Gy以上の照射，アルキル化剤の併用。

卵巣 思春期前 10 Gy 以上，思春期後 5 Gy 以上の照射，アルキル化剤の併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を 1 年に 1 回，25 歳まで。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる場合は，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年の時は，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（5）骨盤形成不全・子宮低形成・膣の線維化

骨盤形成不全のリスク因子：骨盤部への 20 Gy 以上の照射。

子宮低形成のリスク因子：思春期前の治療，30 Gy 以上の照射。

膣の線維化のリスク因子：思春期前は 35 Gy 以上の照射，思春期後は 55 Gy 以上の照射。

評価項目

エコー（経膣または経腹），骨盤単純 X 線撮影，骨盤 MRI。

【コメント】

- 二次性徴完成前に治療を行った例では，子宮発育不良となる可能性がある。流産，死産，低出生体重児のリスクがあるため，挙児希望，妊娠の場合は経験者に十分な情報提供を

行い，産婦人科医に相談する。

- 化学療法と膣への照射を併用した例では，膣の線維化に伴う性機能障害に注意し，必要に応じ，産婦人科医に相談する。

（6）脊柱側弯，後弯症

リスク因子：脊柱への 20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

前屈検査法。

b．評価方法

① 治療終了後，1 年に 1 回，最終身長到達まで注意深く観察する。

② 異常を認めた場合は脊椎 X 線撮影を施行のうえ，整形外科医に相談する。

（7）消化管疾患（慢性腸炎，腸閉塞）

リスク因子：腰仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

（8）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への 10 Gy 以上の照射，2 歳未満での照射。

a．評価項目

血圧，空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性検査〔HOMA-IR〕を推奨），検尿（糖，蛋白）

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：照射例全例に空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白）を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：リスク因子を持つ例に空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白）を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）× 空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140 mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用される指標であるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

（9）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：腰椎，仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降は便潜血検査を 1 年に 1 回 → 陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

- 現在日本では 40 歳以降，1 年に 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。
- COG ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から，5 年毎に大腸内視鏡検査を行うよう勧めている。

4）四肢

（1）成長障害，脚長差，変形

リスク因子：低年齢，骨端線への 20 Gy 以上の照射。

a．評価項目

身長，四肢の長さ，座高。

b．評価方法

① 最終身長到達まで注意深く観察する。

② 異常を認めた場合は整形外科医に相談する。

3．手術

本腫瘍は，全身のあらゆる場所から発生し，腫瘍摘出により機能面・美容面で種々の障害をきたすリスクがある。再発の危険性が低くなれば，早期に形成外科，口腔外科，整形外科，泌尿器科，産婦人科等と相談することが勧められる。

1）機能障害

治療終了後は，手術部位の機能について観察し，専門領域の医師と協力し，リハビリテーションによる早期介入を考慮する。

2）形態異常

手術部位に形態的異常がある場合は，形成外科医等と協力し，形態の回復に努める。

4．輸血

「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」を参照する。

（堀　浩樹）

◆参考文献◆

- Mansky P, Arai A, Stratton P, et al：Treatment late effects in long-term survivors of pediatric sarcoma. Pediatr Blood Cancer **48**：192-199, 2007.
- Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al：Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. J Clin Oncol **27**：5350-5355, 2009.
- Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al：Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys **48**：1489-1495, 2000.
- Bisogno G, Pastore G, Perilongo G, et al：Long-term results in childhood rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys **48**：1489-1495, 2000.

⓬ Ewing 腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍）

Ewing 腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍）は，骨軟部組織に発生する。化学療法としてシクロホスファミド（CPM），イホスファミド（IFM），ドキソルビシン（DXR），エトポシド（VP-16）の 4 薬剤が主に使用される。また，放射線感受性が高く，放射線治療が行われる。照射量は，手術切除範囲，組織学的奏効度により異なるが，45 ～ 55 Gy が多い。なお，頭頸部照射を施行されていなくても永久歯の形成期にEwing腫瘍の治療を受けた場合，歯牙異常が起こりやすいので定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

1）シクロホスファミド・イホスファミド

（1）性腺障害

シクロホスファミドのリスク因子：7.5 g/m^2 以上の使用（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

イホスファミドのリスク因子：総投与量 60 g/m^2 以上（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール

② 治療終了後 5 年まで：全例治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 1** に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

表 1　性腺障害（シクロホスファミド・イホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
CPM 7.5 g/m^2 以上 IFM 60 g/m^2 以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	1 年に 1 回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	1 年に 1 回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

（2）腎尿路障害

- シクロホスファミド：膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）。

  リスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。
- イホスファミド：Fanconi 症候群，膀胱炎

  Fanconi 症候群のリスク因子：総投与量 45 g/m^2 以上，腎への 15 Gy 以上の照射。

  膀胱炎のリスク因子：骨盤部への 30 Gy 以上の照射併用。

a．評価項目

- シクロホスファミド：検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

・イホスファミド：血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目。イホスファミド使用例では上記評価項目に 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

・シクロホスファミド使用，照射併用例では上記評価項目を 1 年に 1 回。

・イホスファミド総投与量 45 g/m^2 以上または照射併用例では，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・骨盤部への 30Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要。

・eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別症状別フォローアップガイドライン ⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（3）二次がん

【コメント】

・使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常のある時は骨髄検査を施行する。

2）アントラサイクリン（ドキソルビシン，THP- アドリアマイシン）

（1）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m^2 以上，5 歳以下の使用。胸部放射線照射を行った場合。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後 5 年まで：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表 2** に従って行う。

【コメント】

・① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。

・心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。

・心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。

- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

表２　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ 参照。

（筆者作成）

（２）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

３）エトポシド

二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m² 以上または投与スケジュールが連日投与ではなく 1 週間に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

２．放射線療法

１）頭頸部照射

（１）頭蓋顔面骨変形

骨の変形，心理学的疾患（不安，うつ，社会的自閉）。

リスク因子：全脳放射線照射線量 30 Gy 以上。治療開始年齢 5 歳以下。

a．評価項目

心理学的評価：教育学的，言語学的発達，不安，うつ状態。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者に上記評価項目すべて。

② 治療終了後 5 年まで：リスク因子のある患者は 1 年毎に上記評価項目すべて。

③ 治療終了後 5 年以降：リスク因子のある患者は 1 年毎に診察。心理学的変化を認めた場合，心理士へ相談する。

【コメント】

・将来的には頭蓋顔面骨の形成。

（２）二次性脳腫瘍および海綿状血管腫

a．評価項目

頭痛，嘔吐，けいれんなどの神経学的症状，CT，MRI。

b．評価方法

① 治療終了時：全例治療終了時は頭部 MRI。

② 治療終了後 5 年まで：１～２年に 1 回頭部 MRI。

③ 治療終了後 5 年以降：１～２年に 1 回頭部 MRI（悪性脳腫瘍の発生は照射後 15 年以降は少なくなるので 15 年まで）。

④ 頭痛・嘔吐などの頭蓋圧亢進症状が続く場合は，時期ではなくても頭部 MRI。

【コメント】

・頭痛・嘔吐などの頭蓋圧亢進症状が続く時は，時期でなくても頭部 MRI を行う。

・頭部 MRI で脳腫瘍を疑う時にはすみやかに脳外科医に相談する。

・妊娠の際には頭部 MRI を撮影し，海綿状血管腫がある時は産婦人科医及び脳外科医と相談の上，帝王切開による分娩を考慮するなどの注意が必要である。

・全脳照射時の二次性脳腫瘍は，照射後 15 年を過ぎるとほとんどは髄膜腫であり，緊急性を要する悪性度の高い脳腫瘍が少なくなることなどを考慮し，15 年を経過した時に二次性脳腫瘍のリスクがなくなったわけではないことを経験者に理解していただいたうえで，

それ以降は，脳腫瘍を示唆するような症状がある時に頭部 MRI を勧める。

（3）白内障，緑内障，眼窩の発育不全，視機能低下，ドライアイ等眼科的疾患

リスク因子：眼窩部に放射線照射線量 10 Gy 以上，高リスク 15 Gy。

a．評価項目

視力，眼底鏡検査（レンズ透光性）。

b．評価方法

治療終了時：全例に眼科受診。

【コメント】

・必要に応じて視野検査。

・異常に気が付いた場合は，早めに眼科受診を勧める。

（4）耳・鼻疾患（難聴，耳鳴，慢性副鼻腔炎）

リスク因子：耳部，または鼻部への放射線照射線量 30 Gy 以上，高リスク 50 Gy。

a．評価項目

聴力検査，慢性副鼻腔炎に対しては CT または MRI。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者全例に耳鼻科受診，耳疾患に関しては聴力機能検査。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳になるまで 1 年に 1 回，耳鼻科受診，耳疾患に関しては聴力機能検査。

③ 治療終了後 5 年以降：耳部に放射線照射線量 30 Gy 以上の場合，耳鼻科受診，耳疾患に関しては聴力機能検査。

（5）歯牙異常（小歯症，歯牙・歯根形成不全，歯根異常，不正咬合），顎骨の発育不全

リスク因子：歯芽に 10 Gy 以上の照射， 5 歳以下で治療開始。

評価方法

治療終了時：歯科受診。その後はできるだけ半年毎に歯科検診を受ける。

（6）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：全例身長，体重，甲状腺触診，TSH，FT4。

② 治療終了後 5 年まで：全例治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。治療終了後 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリンを加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例は甲状腺触診，TSH，FT4，サイログロブリン，（可能であれば）甲状腺エコーを 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の場合は内分泌を専門とする医師に相談。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた場合，内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含む場合のものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

  ＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

  20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

  特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて照射後 5 年以降，触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG〔Children's Oncology Group〕Long-Term Follow-up Guideline Ver. 3 による）。

（7）二次がん（脳腫瘍，甲状腺癌以外）

舌癌，口腔底癌など照射野内の二次がん発生に注意。

（8）頸動脈・鎖骨下動脈疾患

リスク因子：鎖骨上窩に 40 Gy 以上の照射。

a．評価項目

橈骨動脈拍動，上肢の蒼白，皮膚の冷汗。

臨床的に疑いがあれば鎖骨下静脈のエコー，MR angiography。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者全例に診察。

② 治療終了後 5 年まで：全例に診察。

③ 治療終了後 5 年以降：鎖骨上窩に 40 Gy 以上照射している場合は，診察を行い，照射後 10 年目には，鎖骨下静脈のカラードップラー検査を施行し，異常があれば循環器を専門とする医師に相談。

２）胸放射線照射

（１）乳腺の異常（乳癌・乳腺低形成）

乳癌リスク因子：10 Gy 以上の照射例。

乳腺低形成リスク因子：思春期前の 10Gy 以上の照射。

乳癌検診

① 10 Gy 以上の胸部照射歴があるハイリスク例：25 歳以降 40 歳までは乳房 MRI 撮影または乳房エコーを推奨する。

② 全例：40 歳以降はマンモグラフィを 1 年に 1 回。

表３　若年者（40 歳未満）の乳癌検診における検査方法別欠点

	欠点
マンモグラフィ	40 歳までの若年者は高濃度乳房の傾向にあり，腫瘤検出能力が低い
エコー	検査施行者の技術に依存し，精度管理が難しい 標準化された検診方法の普及がマンモグラフィに比して遅れている
乳房 MRI	ガドリニウム造影が必要（腎障害，アレルギーがある場合不可） 体内金属のある例は不可 費用が高い マンモグラフィより感度は高いが特異度は低い

2013 年乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会では検診におけるエコーを推奨グレード C1，診療において推奨グレード B としている。

（筆者作成）

表４　欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診

	対象	検査方法
COG	25 歳または照射８年後いずれか遅い方	マンモグラフィ＋ MRI
CCLG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI（不可の場合は超音波）
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ± MRI（MRI 不可の場合エコー）
		50 歳以上　マンモグラフィ
DCOG	25 歳以降	25 ～ 30 歳　MRI
		30 ～ 50 歳　マンモグラフィ＋ MRI
		50 ～ 75 歳　マンモグラフィ

COG：Children's Oncology Group（アメリカ），CCLG：Children's Cancer and Leukaemia Group（イギリス），DCOG：Dutch Childhood Oncology Group（オランダ）

（筆者作成）

現行の日本の乳癌検診

2005 年以降，日本では 40 歳以上の女性の乳癌検診として，2 年に 1 回のマンモグラフィ検査を推奨している。閉経前女性では**表３**に示すようにマンモグラフィのみでは不十分であるという議論があり，現在エコーを加えたランダム化比較試験が進行中である。

表４に欧米の小児がん経験者に対する乳癌検診の対象と方法を示す。

（２）肺疾患（肺繊維症，間質性肺炎，拘束性，閉塞性肺疾患）

リスク因子：胸部に放射線照射線量 15 Gy 以上，高リスク 20Gy 以上，高血圧，肥満，糖尿病，妊娠。

a．評価項目

胸部単純Ｘ線写真，SpO_2，肺機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例。上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例。上記評価項目を 1 年に 1 回。

（３）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

リスク因子：15 Gy 以上の照射，5 歳未満で照射，アントラサイクリン系抗がん剤の投与歴。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目の他に胸部単純Ｘ線写真。

② 治療終了後 5 年まで：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。
- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコー検査の判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 血漿 BNP の評価については「Ⅲ．臓器別症状別フォローアップガイドライン　❽ 心臓」の項を参照。

（4）食道狭窄

リスク因子：胸部に放射線照射線量 30 Gy 以上，高リスク 40 Gy 以上。

a．評価項目

胸やけ，嚥下困難などの症状の有無を問診。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者全例に診察，症状が認められたら消化器を専門とする医師に相談。

② 治療終了後 5 年まで：症状が認められたら消化器を専門とする医師に相談。

③ 治療終了後 5 年以降：症状が認められたら消化器を専門とする医師に相談。

3）腹部放射線照射

（1）肝線維症，肝硬変，胆汁鬱滞

リスク因子：全肝 20 ～ 30 Gy 以上の照射，肝臓が 3 分の 1 以上含まれる 40 Gy 以上の放射線照射。

a．評価項目

肝機能（ALT，AST，ビリルビン）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（2）消化管疾患（慢性腸炎，腸閉塞）

リスク因子：腰椎，仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

（3）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：腰椎，仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降は便潜血検査を 1 年に 1 回 → 陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

・現在日本では 40 歳以降，1 年に 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。COG ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から，5 年毎に大腸内視鏡検査を行うよう勧めている。

（4）腎障害

リスク因子：10 Gy 以上の照射，アルキル化剤の併用。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目および 24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：全例上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例。上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（5）膀胱疾患（膀胱線維症，膀胱尿管逆流，膀胱癌）

リスク因子

・線維症・膀胱尿管逆流：骨盤部への 30 Gy 以上の照射。

・膀胱癌：骨盤部への放射線照射，シクロホスファミド，イホスファミドの併用。

a．評価項目

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

b．評価方法

上記評価項目を 1 年に 1 回。

（6）骨盤形成不全・子宮低形成・膣の線維化

リスク因子

骨盤形成不全：20 Gy 以上の照射。

子宮低形成：思春期前の治療 30 Gy 以上の照射，TBI。

膣の線維化：思春期前は 35 Gy 以上の照射，思春期後は 55 Gy 以上の照射。

評価項目

エコー（経膣または経腹），骨盤単純Ｘ線写真，骨盤 MRI。

【コメント】

・二次性徴完成前に治療を行った例では，子宮発育不良となる可能性がある。流産，死産，低出生体重児のリスクがあるため，挙児希望，妊娠の場合は経験者に十分な情報提供を行い，産婦人科医に相談する。

・化学療法と膣への照射を併用した例では，膣の線維化に伴う性機能障害に注意し，必要に応じ，産婦人科医に相談する。

（7）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：精巣 6 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

卵巣 思春期前 10 Gy 以上，思春期後 5 Gy 以上の照射，アルキル化剤併用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

表５　性腺障害のフォローアップ

対象	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
全例	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表５**に示す。

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 照射線量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性 」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（８）糖尿病，耐糖能異常

リスク因子：膵尾部への 10Gy 以上の照射，２歳未満での照射。

a．評価項目

空腹時血糖，HbA1c，空腹時インスリン（インスリン抵抗性〔HOMA-IR〕を推奨），検尿（糖，蛋白）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：照射例は全例に空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白）。1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：リスク因子を持つ例に空腹時血糖（状況により随時血糖でも可），HbA1c，検尿（糖，蛋白），1 年に 1 回。

【コメント】

- 空腹時の単回採血で算出できる簡便なインスリン抵抗性の評価として，HOMA-IR が用いられる。

  HOMA-IR ＝ IRI（空腹時インスリン）（μU/mL）×空腹時血糖（mg/dL）÷ 405

  血糖 140mg/dL 以下の時インスリン抵抗性とよく相関するとされ，1.6 以下が正常，2.5 以上がインスリン抵抗性と判定される。

  小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると考えられている。

  HOMA-IR はインスリン抵抗性指標として，臨床では最も多く利用されるが，小児期には結果の再現性が乏しく，年齢によって変化するので，基準値が定めにくいといった理由から，現時点では，評価方法として確立したものではない。

（9）脊柱側弯，後弯症

リスク因子：胸椎，胸部，肺，縦隔，体幹などへ 20Gy 以上の放射線照射。

評価項目

脊椎Ｘ線写真。

【コメント】

- 最終身長到達まで注意深く観察する。異常を認めた場合は整形外科医に相談する。

4）四肢放射線照射

（1）成長障害

リスク因子：低年齢，骨端線への 20 Gy 以上の放射線照射。

a．評価項目

身長，四肢の長さ，座高。

b．評価方法

最終身長到達まで注意深く観察する。異常を認めた場合は整形外科医に相談する。

（2）骨折

リスク因子：胸椎，胸部，肺，縦隔などへ 50 Gy 以上の放射線照射。

a．評価項目

疼痛，腫脹，骨の変形，単純Ｘ線。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者，全例に診察，検査。

② 治療終了後 5 年まで：異常が認められたら整形外科医に相談。

③ 治療終了後 5 年以降：異常が認められたら整形外科医に相談。

（3）筋肉の障害

リスク因子：10 ～ 20 Gy の照射で筋の発育抑制（10 ～ 20 Gy），20 Gy 以上で筋の発育停止。

a．評価項目

筋緊張，筋肉量，筋力について客観的評価，左右比較。

b．評価方法

① 治療終了時：リスク因子のある患者全例に診察，検査。

② 治療終了後 5 年まで：異常が認められたら整形外科医に相談。

③ 治療終了後 5 年以降：異常が認められたら整形外科医に相談。

【コメント】

- 筋の発育不全，萎縮，硬化，関節の可動域制限などが起こることがあるため，身体診察にて筋緊張，筋肉量，筋力について客観的評価，左右比較を行う。
- 照射野に含まれる皮膚の観察を行う。合併症が疑われる場合は，皮膚科医，形成外科医に相談する。

３．外科手術

１）広範切除術

（1）患肢短縮

整形外科医と相談。

（2）義肢に関わる問題

a．評価項目

整形外科医との相談，義肢の調整。

b．評価方法

① 治療終了時：義肢の調整。

② 治療終了後 5 年まで：義肢の調整を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：義肢の調整を 1 年に 1 回。

【コメント】

・臨床上，必要と判断された場合は，追加で評価する。義肢が破損した場合や脚長差を生じた場合には再作成する。義肢装具士との連携が重要である。

２）患肢温存術（下肢原発例）

以下の晩期合併症のために最終的に切断に至る例もある。20 年以上の長期経過観察が必要である。整形外科医と相談してフォローアップを行う。

（１）脚長差

骨の成長が未熟な小児において患肢温存術を施行した場合に問題となる。

a．評価項目

棘果長（上前腸骨棘から脛骨遠位部の内果までの距離〔spina malleollar distance：SMD〕）を測定。

b．評価方法

① 治療終了時：SMD の測定。

② 治療終了後 5 年まで： 1 年に 3 ～ 4 回 SMD の測定。

③ 治療終了後 5 年以降： 1 年に 1 回 SMD の測定。

【コメント】

・骨の成長がみられる間は外来受診時に測定する。脚長差が 5 cm までの場合は補高装具で対応できるが，それ以上になった場合は脚延長術などの手術を考慮する。成長型人工関節（延長できるタイプの人工関節）を用いて患肢温存した場合は，半年毎に最大 1.5 cm/ 回ずつ人工関節を延長する。

（２）人工関節のゆるみ，破損

a．評価項目

局所のＸ線撮影，必要があれば CT や MRI を追加する。

b．評価方法

① 治療終了時：局所のＸ線撮影で評価。

② 治療終了後 5 年まで：局所のＸ線撮影を 1 年に 2 回。

③ 治療終了後 5 年以降：局所のＸ線撮影を 1 年に 1 回。

【コメント】

・臨床上，必要と判断された場合（痛みが出現した時など）に追加で評価する。人工関節の再置換が必要になる場合もある。

（３）人工関節の感染

人工関節で最も問題となるのが感染である。局所の熱感，発赤，腫脹がある場合，感染を疑

う。穿刺液の細菌培養を行い，菌が検出されれば確定診断となる。いったん感染を起こすと頻回の手術や長期間の抗生物質の投与が必要となり，患者の日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）が低下する。最終的に切断に至る場合もある。

（陳 基明）

◆参考文献◆

- Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al：Ewing sarcoma family of tumors：Ewing sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. “Principles and Practice of pediatric Oncology. 5th ed”.（Pizzo P, Poplack D, eds）, Lippincott Williams and Wilkins, Philsdelphia, 2005, p1002-1032.
- Bahita S, Blatt J. Meadows AT：Late effects of childhood cancer and its treatment. “Principles and Practice of pediatric Oncology. 5th ed”.（Pizzo P, Poplack D, eds）, Lippincott Williams and Wilkins, Philsdelphia, 2005, p1490-1514.
- Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. CureSearch children's oncology group. Ver. 3.0, October 2008
  www.survivorshipguidelines.org
- Debra LF, Louis SC：Late effect of cancer treatment. “Pediatric Radiation Oncology. 5th ed”.（Edward CH, Louis SC, Nancy JT, Larry EK, eds）, Lippincott Williams and Wilkins, Philsdelphia, 2009, p353-396.
- Bahita S, Louis SC：Secondary primary cancer. “Pediatric Radiation Oncology. 5th ed”.（Edward CH, Louis SC, Nancy JT, Larry EK, eds），Lippincott Williams and Wilkins, Philsdelphia, 2009, p397-413.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

⓭ 胚細胞腫瘍（中枢神経腫瘍を除く）

はじめに

胚細胞腫瘍は，精巣・卵巣といった性腺に発生するものと，仙尾部，後腹膜，前縦隔，頸部，頭蓋内など性腺以外に出るものがあり，治療も腫瘍の発生部位，病期などで内容が異なる。一般的に手術療法・化学療法が行われることが多いが，進行期の腫瘍には放射線療法も併用されることがある。照射部位に関連した晩期合併症に対する注意が必要なこともある（「Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン　❼ 神経芽腫」の項を参照）。

小児期に胚細胞腫瘍の治療を受けた患者は，化学療法・手術療法・放射線療法それぞれの，さらにはそれらが組み合わさることによる晩期合併症を発症する可能性がある。

ここでは，晩期合併症が危惧される，汎用度の高い薬剤による化学療法・手術療法について説明をし，放射線療法については他項にゆずる。なお，歯牙異常は永久歯の形成期に胚細胞腫瘍の治療を受けた場合には起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）シスプラチン・カルボプラチン

（１）腎障害

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用，腎への 15 Gy 以上の照射。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cr，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目に 24 時間クレアチニンクリアランスを加える。

② 治療終了後 5 年まで：上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
  「カルボプラチン投与量× 0.25 ＝シスプラチン換算量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者では，電解質補充療法を行う。特に低 Mg 血症は，発生頻度が高く，腎尿細管障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の腎不全を呈する患者では，腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，または治療終了後 5 年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後 5 年以降も上記評価項目を 1 年に 1 回実施する。

（2）聴覚障害（聴力低下・耳鳴）

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR），または歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）。

b．評価方法

① 治療終了時：ベースラインの聴力検査。

② 治療終了後 5 年まで：聴力検査を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：聴力検査を必要に応じて行う。

【コメント】

- 聴力検査で異常が発見された経験者では，聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。
- DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を評価する検査で，新生児聴力スクリーニングに 用いられている。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢の影響を受けやすい欠点がある。
- 聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。

・聴覚障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有効な検査方法，治療法はない。

（3）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：シスプラチン 600 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

・5 歳以上：FSH，LH。

・10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

・8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表１**に示す。

表１　性腺障害（シスプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

【コメント】

・テストステロン，エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。

・① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。

・二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。

・総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビンＢ（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を 超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

・挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。

・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

2）エトポシド

（1）二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m^2 以上または投与スケジュールが 1 週間に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

3）ブレオマイシン

（1）肺線維症，拘束性または閉塞性肺障害

リスク因子：総投与量成人 400 mg/m^2 以上，小児 60 ～ 100 mg/m^2 以上，10 Gy 以上の胸部照射。

a．評価項目

胸部単純Ｘ線写真，SpO_2，肺機能検査（肺活量〔VC〕，％肺活量〔％VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0％〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・全身麻酔を受ける場合には，麻酔科医にブレオマイシン投与歴があることを必ず伝える。

2．放射線療法

放射線療法は，進行期のセミノーマや未分化胚細胞腫で，抗がん剤治療後に腫瘍が残存した例に行われる場合がある。

照射部位によって，性腺障害や腸閉塞など様々な合併症が出現する可能性がある。

3．手術療法

1）卵巣摘出

片側であっても卵巣摘出により卵巣機能不全を呈する例があり，注意が必要である。

a．評価項目

Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 ～ 7 歳：FSH，LH。
- 8 歳以上：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回 25 歳まで。

【コメント】

- エストラジオールの基準値は資料 ❼ を参照する。
- 両側卵巣を摘出した場合は，11 歳時にホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）の開始について内分泌を専門とする医師と相談する。
- ① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，14 歳に達しても乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

2）精巣摘出

精巣摘出により，精巣機能不全を合併する例がある。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン，性機能。

b．評価方法

① 治療終了時

・5 歳～ 9 歳：FSH，LH。

・10 歳以上：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回 25 歳まで。

【コメント】

・テストステロンの基準値は資料 ❼ を参照する。

・両側精巣摘出の患者に対しては，11 歳時に思春期を発来させるためのホルモン療法開始前評価について内分泌を専門とする医師に相談する。

・① ～ ③ で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，15 歳に達しても陰部が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。

・二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。

・思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

3）仙尾部に対する手術

仙尾部腫瘍の摘出術を受けた患者では，排便，排尿障害を合併する可能性がある。

a．評価項目

慢性便秘・漏便，尿失禁の有無。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後：上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・必要に応じ，適切な水分補給，繊維質・下剤 / 浣腸などの大腸管理手順を患者に助言する。

・慢性的宿便や漏便が認められる場合，消化器を専門とする医師に相談する。

・尿失禁を認める場合には泌尿器科医に相談する。

（力石　健）

◆参考文献◆

- Hale GA, Marina NM, Jones-Wallace D, et al：Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. J Pediatr Hematol Oncol **21**：115-122, 1999.
- Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji AA, et al：Renal and hepatic concentrations of platinum：relationship to cisplatin time, dose, and nephrotoxicity. J Clin Oncol **3**：1251-1256, 1985.
- Knight KR, Kraemer DF, Winter C, et al：Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy：use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. J Clin Oncol **25**：1190-1195, 2007.
- Blum RH, Carter SK, Aqre K, et al：A clinical review of bleomycin - a new antineoplastic agent. Cancer **31**：903-914, 1973.
- Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY, et al：Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. A possible role of prior radiotherapy. JAMA **235**：1117-1120, 1976.
- Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, et al：Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma：a national study in The Netherlands. J Pediatr Surg **42**：1122-1126, 2007.

Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン

⓮ 網膜芽細胞腫

はじめに

網膜芽細胞腫は，早期に診断されるようになったため，生存率は飛躍的に向上してきた。わが国でも，10 年生存率が 90.3%と報告されている。眼球内腫瘍は，眼球摘出によって救命の可能性は非常に高くなるが，視機能を温存した QOL の高い生存を求め，1960 年代からは放射線外照射（external beam radiotherapy：EBRT）を用いた眼球温存治療が行われるようになった。網膜芽細胞腫遺伝子（RB1）の生殖細胞系変異（germ linemutation）をもつ遺伝性例は 2 次がん発症のリスクが一般人より高いことが知られている。また 1990 年代からは，眼球温存治療の初期治療として EBRT に代えて全身化学療法が広く行われるようになってきた。診断時に眼球外進展や転移を認める患者では，救命を目的に，大量化学療法を含めた強力な化学療法と放射線治療を併用した治療が行われる。しかし治癒後に 2 次がん，場合によってはさらに 3 次がん，4 次がんを続発していく可能性がある。なお，歯牙異常は，放射線照射を施行されていなくても永久歯の形成期に網膜芽細胞腫の治療を受けた場合には起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）シスプラチン，カルボプラチン

（１）腎障害

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

ａ．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンＣ，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に上記評価項目を 24 時間クレアチニンクリアランス。

② 治療終了後 5 年まで：全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める症例は上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
  「カルボプラチン投与量× 0.25 ＝シスプラチン換算量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者では，電解質補充療法を行う。特に低 Mg 血症は，発生頻度が高く，腎尿細管障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の腎不全を呈する患者では，腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，または治療終了後 5 年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後 5 年以降も上記評価項目を 1 年に 1 回実施する。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイド ⓫ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）聴覚障害（聴力低下・耳鳴）

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR），または歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例にベースラインの聴力検査。

② 治療終了後 5 年まで：全例に聴力検査を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 聴力検査で異常が発見された経験者では，聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。
- DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を評価する検査で，新生児聴力スクリーニングに用いられている。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢や羊水の貯留などの影響を受けやすい欠点がある。

- 聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。
- 聴覚障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有効な検査方法，治療法はない。
- 視機能の温存ができない患者では，聴力障害が重なることで大きなハンディを負うことになるので，特に注意して聴力のフォローを行う。

（3）性腺障害

リスク因子：シスプラチン 600 mg/m^2 以上の使用。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表１**に示す。

表１　性腺障害（シスプラチン・カルボプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料❼を参照する。
- ①～③で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないために

も，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。

- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子でFSHの上昇を認める場合は，20歳以降にインヒビンB（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が10 mLを超えず，FSH上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬妊孕性」の項を参照。
- 卵巣機能不全例では1～2年に1回骨密度測定を行う。

2）エトポシド

二次がん

リスク因子：総投与量が3,000 mg/m^{2}以上または投与スケジュールが1週間に1～2回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後5年（特に3年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5年目以降：1年に1回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

【コメント】

- 網膜芽細胞腫瘍患者では，血液腫瘍の発症は，標準化罹患比（standardized incidence rate：SIR）2.25で一般人に比較して発症のリスクが高いことが示されている。エトポシドによる化学療法によってこのリスクが高まることが懸念されるが，そのリスクは未だに明らかになっていない。
- 頻度は少ないが化学療法によって誘発された可能性のある急性骨髄性白血病の発症の報告がある。エトポシドを用いていない化学療法例でも発症していることが報告されている。他の薬剤（トポイソメラーゼⅡ阻害剤〔アントラサイクリン系抗がん剤など〕）による化学療法治療例においても注意深く観察される必要がある。北米・欧州では，網膜芽細胞腫生存者を対象とした大規模なコホート研究，疫学研究が計画・実施されこれらの問題を明らかにしようとしている。

3）シクロホスファミド

（1）性腺障害

リスク因子：7.5 g/m^{2}以上の使用（男子）。

女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン。
- 8 歳以上の女子：Tanner stage，FSH，LH，エストラジオール。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表２**に示す。

表２　性腺障害（シクロホスファミド）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
7.5 g/m^{2}以上	男	FSH，LH，テストステロン，精巣容積	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；男子に比較し耐容性は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- テストステロン，エストラジオールの基準値は資料❼を参照する。
- ①～③で検査値，または思春期開始時期に異常が疑われる例では，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑う。
- 二次性徴の観察は 3 ～ 6 か月毎に行うことが望ましいとされるが，フォローアップ間隔が 1 年である場合，内分泌を専門とする医師への紹介のタイミングを逸しないためにも，上記の年齢に達する前からの注意深い観察を行う必要がある。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児を希望する女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬妊孕性」の項を参照。
- 卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度測定を行う。

（2）二次がん

【コメント】

- 使用後 10 年までは，二次がん，特に白血病に注意し，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

2．放射線治療

1）放射線外照射（EBRT）

a．評価項目

2 次がん発症の有無と眼窩骨成長への影響。

b．評価方法

① 治療終了時：一般的診療時に行う。

② 治療終了後 5 年まで：一般的診療時に行う。

③ 治療終了後 5 年以上：一般的診療時に行う。患者教育は重要。

【コメント】

- 遺伝性例：遺伝性例では，一般人に比較し，網膜芽細胞腫の治癒後に 2 次がん発症のリスクが高いことが疫学的研究によって明らかにされている。2 次がん発症のリスクは，EBRT を受けた場合にさらに上昇し，また EBRT を受けた年齢が若いほど高くなる。遺伝性例での 2 次がんとしては，頻度順に頭蓋骨・長幹骨の骨肉腫，軟部組織肉腫，皮膚黒色腫，膠芽腫などの脳腫瘍があげられる。EBRT を受けた場合には，照射野内の発症が多いが，照射野外からの発症も認められる。
- 非遺伝性例：過去の疫学的研究では，一般人と比較して上記に挙げた 2 次がん発症のリスクは高くない。また RB1 遺伝子異常の様式から EBRT によるリスクの上昇も遺伝性例に比較して少ないと考えられる。しかし，特に幼少時に放射線治療を受けた場合には，他の腫瘍の患者と同様に，放射線治療に起因する 2 次がん発症のリスクはあり，EBRT 治療を受けた場合，その可能性について知らせる必要がある。
- 成人癌の発症：網膜芽細胞腫患者の多くが成人となるようになって，遺伝性患者では，成人期の上皮癌発症のリスクが一般人に比較して高いことが明らかにされている。肺，乳房，大腸，口腔粘膜，膀胱，子宮体部において標準化罹患率が高くなることが明らかにされている。
- 2 次がんの診断と教育の必要性：2 次がん早期診断のための頭部 MRI や全身 MRI などの画像検査は，過去の臨床研究でその有用性が明らかになったことはなく，早期発見のための画像診断は推奨されない。患者家族そして後には患者本人に，発症のリスクを正

しく知らせ，発症の可能性があることを自覚して自己管理をしていくことを促すのが現実的であると考えられる。また，2次がん発症のリスクを高くするようなことをできるだけ避けるように，発症を高くするようなリスク因子について教育することも重要である。喫煙をしないこと，紫外線への曝露をできるだけ避けるため，紫外線を遮断する日焼け止めクリームなどを用いること，そして医療において可能なかぎりX線検査，CT検査の機会を少なくすることが推奨される。

2）小線源治療（放射線内照射）

a．評価項目

他の治療による治療歴に従う。

b．評価方法

他の治療による治療歴に従う。

【コメント】

- 放射線外照射と異なり，周囲組織への影響が少なく，2次がん発症のリスクが高いとは考えられていないが，治療歴が新しく，その影響は明らかではない。
- 多くの場合は，他の治療，化学療法やEBRT後の再発などにも用いられる。このため本治療のみの影響よりは他に併用された治療に応じてフォローアップを受けるべきである。

3．外科的治療

眼球摘出・眼窩内容除去術

a．評価項目

眼窩内感染の有無，義眼台・義眼の異常の有無，眼窩骨の成長・顔貌の変化。

b．評価方法

① 治療終了時：一般的診察，眼科医との相談。

② 治療終了後（終了後5年以降も含む）：一般的診察，眼科医との相談。

【コメント】

- 眼球摘出あるいは眼窩内容除去術を受けた場合，後述する定期的な腫瘍のフォローに際して，眼窩感染の有無の確認，義眼台あるいは義眼を装着している場合には，その異常の有無についての検査が必要である。初期には，専門家から自宅での管理方法についての指導を受けるのが望ましい。
- 眼球摘出が必要となるのは，多くは，眼窩が成長し続ける時期である。このため，拘縮

などにより眼球摘出後の眼窩骨の成長が妨げられ，機能的にも美容的にも問題となる眼窩の成長異常をきたす可能性がある。また術後に放射線治療を受けた場合には，眼窩骨の成長も妨げられるために，さらに影響は大きくなる。片側眼球のみ摘出された場合には，左右眼窩の成長に大きな差を認めることがある。

- これらの異常は，眼窩の成長が完成する思春期早期に顕著になる。結果として砂時計型顔面奇形（hourglass facial deformity）と呼ばれる状態になる。これらの異常を最小限に抑えるには，思春期になって異常が明らかになる以前の専門家の介入が必要である。術後に義眼を装着することにより，これらの影響を軽減できる。眼球摘出後の眼窩容量は，義眼の大きさに相関するが，義眼の種類には左右されないとされている。摘出された医療機関で義眼台や義眼の装着が困難な場合でも，その可能性について専門機関に紹介することを考慮する。
- 眼窩成長の障害により容貌の変化が大きく，これを患者・家族が問題視する場合は，眼窩形成を専門とする眼科医あるいは形成外科医に相談し，整容的治療を考慮する。

４．原疾患に伴う機能障害のフォローアップ

１）視機能

a．評価項目

視機能の評価と眼科学的合併症の有無の評価。

b．評価方法

① 治療終了時：眼科学的検査。

② 治療終了後 5 年まで：眼科学的検査（上記の腫瘍モニターと並行して）。

③ 治療終了後 5 年以上：眼科学的検査，必要に応じて神経学的検査。

【コメント】

- 眼科学的には，疾患および治療による視機能の影響を評価するために，視機能そのもののモニタリングと，治療による眼科学的合併症のモニタリングが必要である。
- 治療に用いられた局所療法，放射線治療によって，角膜乾燥，角膜びらんなどの角膜症，白内障を発症することがある。レーザー治療は，特に繰り返し行われた場合には，虹彩の障害をはじめ，グリオーシス，硝子体出血や硝子体の凝縮，網膜剥離，白内障を発症する場合がある。
- 網膜芽細胞腫の治療を受けた子供たちでは，温存された眼球の視機能はしばしば良好に保たれている。しかし，黄斑障害，視力障害，視野障害，暗順応の障害，視覚運動統合の障害などが報告されている。

- 患側眼球の視機能の予後は，腫瘍の病期と相関するが，それ以上に腫瘍の局在と関連していることが示されている。黄斑部にかからない腫瘍では多くの場合良好な視力が得られるが，黄斑部にかかる腫瘍では良好な視力が得られるものは少ない。
- 診断初期の眼球内の状態からだけでは，視機能予後を予知できないことも明らかにされている。これは，網膜芽細胞腫の生存者の視機能が，1次視覚皮質など，視覚系のより遠位の要素によっても影響される可能性があるためと考えられている。網膜芽細胞腫は，視覚系が依然として発達している時期に罹患するため，網膜芽細胞腫患者の視機能予後は，少なくとも疾患あるいは治療による1次視覚皮質の発達への影響によって異なってくる可能性がある。こうした要素の評価には，functional MRI や diffusion tensor imaging が有用であることが示唆されているが，その有用性は確定していない。
- リハビリテーションが有用な場合があり，専門機関への紹介が必要である。
- 網膜芽細胞腫では，視機能を温存できなかった場合には，視機能の障害をもって生存していくことになり，これが特に認知機能に対してどのような影響を与えるかは問題であり，フォローアップにおいて注意が必要であり，家族に対する適切な助言が必要である。
- 視機能の障害が認知機能の発達に与える影響を明らかにした報告は少ないが，過去の報告では網膜芽細胞腫患者の認知機能は一般人と変わらないか，一般人より優れたものであるとの報告がほとんどである。一般人に比較して劣るとした報告はない。
- 科学的に明らかにしたものは多くはないが，網膜芽細胞腫患者の知性が一般人に勝ることは，網膜芽細胞腫患者を診療する人々が国際的にも常識として多く認めるところである。
- 疾患により，あるいは温存治療の効果がなく視機能障害をもった場合，家族は大きな悩みを抱えることが多い。上記の認知機能発達の一般的な状況を家族に伝えることは励みとなることが多い。

（柳澤 隆昭）

◆参考文献◆

- Marees T, van Leeuwen FE, de Boer MR, et al：Cancer mortality in long-term survivors of retinoblastoma. Eur J Cancer **45**：3245-3253, 2009.
- Mohney BG, Dennis M, Robertson DM, et al：Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. AM J Ophthalmol **126**：269-277, 1998.
- Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, et al：Third（fourth and fifth）nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. Ophthalmology **108**：1868-1876, 2001.

⑮ 中枢神経腫瘍

はじめに

小児脳腫瘍は，進行性，浸潤性，予後が全く異なる多彩な腫瘍から成る，稀少疾患の集合である。同じ診断名でも，発症時年齢，腫瘍発生部位・範囲，手術，腫瘍の生物学的特性などにより，その後の治療や合併症，フォローアップで注意すべき事項が大きく変わることがある。

脳腫瘍の晩期合併症には，腫瘍による脳組織の直接障害，手術・放射線・化学療法等の治療関連合併症，水頭症・シャント，治療時年齢，基礎疾患・遺伝的素因等の患者側要因などが複雑に影響しあうため，原因と結果を一対一対応で結びつけることは困難である。疾患診療と長期フォローアップに明確な境界はなく，診断時から神経学的所見，内分泌機能，認知機能，感覚器を含む身体や臓器の障害，学習や社会生活上の問題等を，継続的に評価していく必要がある。

特に神経学的症状・所見の変化は，腫瘍の再発・再燃，放射線壊死，水頭症・シャントデバイスの機能不全，内分泌障害，てんかん，出血や梗塞等の血管障害などの可能性があり，生命予後や機能的予後にも影響する可能性があるため注意すべきで，小児神経学的検査チャートなどを活用した評価と，必要に応じた画像検査等で，適切に対応することが求められる。なお，歯牙異常は全脳照射やブスルファンによる治療を施行されていなくても，永久歯の形成期に中枢神経腫瘍の治療を受けた場合には起こりやすいので，定期的な歯科受診をするように指導する。

１．化学療法

１）シスプラチン・カルボプラチン

（１）腎機能障害

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用，アミノグリコシド。

a．評価項目

血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr, Ca，P，Mg，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める症例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- カルボプラチン投与量のシスプラチン換算は，
  「カルボプラチン投与量× 0.25 ＝シスプラチン投与量」で算出する。
- 持続的電解質喪失が続く患者へ電解質サプリメントを行う。特に低 Mg 血症は高頻度に発生し，腎尿細管の障害を助長するとされているので注意を要する。
- 顕微鏡的血尿が認められ，尿培養が陰性の患者，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の CKD（慢性腎臓病）を呈する場合は腎臓を専門とする医師に相談する。
- シスプラチン総投与量 300 mg/m^2 以上，カルボプラチン 1,200 mg/m^2 または治療終了後 5 年までのフォローにて検査値異常を認める患者では，治療終了後 5 年以降も上記評価項目を 1 年に 1 回実施する。
- eGFR（推算糸球体濾過量）については，「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⑪ 腎・泌尿器」の項を参照。

（2）聴覚障害

リスク因子：シスプラチン 300 mg/m^2 以上（とくに 450 mg/m^2 以上），カルボプラチン 1,200 mg/m^2 以上の使用，放射線照射，アミノグリコシド，ループ利尿剤，低年齢（特に 5 歳未満），照射後の白金製剤投与。

a．評価項目

純音聴力検査，純音聴力検査による評価が困難な幼児においては聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR）または歪成分耳音響放射（distortion product otoacoustic emission：DPOAE）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例にベースラインの聴力検査。

② 治療終了後 5 年まで：聴力検査を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：総投与量 300 mg/m^2 以上または ② で異常を認める症例（カルボプラチンについては，投与量× 0.25 で算出する）。聴力検査：5 年に 1 回。

④ 聴力検査で異常が発見された経験者：聴力障害の進行がなくなるまで，1 年に 1 回程度の聴力検査を実施する。

【コメント】

- DPOAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の機能を検査する。新生児聴力スクリーニングにも用いられている検査法である。小さなスピーカーとマイクを内挿してあるプローブを外耳道に挿入し，刺激音を出して，これに反応して得られた音を集音して記録する。耳垢や羊水の貯留などの影響を受けやすい欠点がある。
- 聴力の維持，聴力障害の進行予防のために，聴力毒性のある薬剤（サリチル酸，アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬，ペニシラミンなどのキレート剤）の使用や過度の騒音を避ける。
- 聴力障害の一症状として耳鳴を訴えることもあるが，現状では有力な検査方法，治療法はない。

（3）性腺障害（不妊・早発閉経を含む）

リスク因子：シスプラチン総投与量が 600 mg/m^2 以上の場合。

a．評価項目

Tanner stage による思春期の評価，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

- 5 歳以上：FSH，LH。
- 10 歳以上の男子：FSH，LH，テストステロン，Tanner stage 評価。
- 8 歳以上の女子：FSH，LH，エストラジオール，Tanner stage 評価。

※思春期早発徴候がみられた場合は Tanner stage による思春期の評価。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：**表 1** に示す。

【コメント】

- FSH，LH，テストステロン，エストラジオールの基準値は資料❼を参照する。
- ① ～ ③ で検査値または思春期開始時期に異常が疑われる時は，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑われる。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビン B（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。

・挙児希望の女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある。「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照。
・卵巣機能不全例では 1 ～ 2 年に 1 回骨密度検査を行う。

表１　性腺障害（シスプラチン）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
問わない	男	FSH，LH，テストステロン	25 歳まで	１年に１回
	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

（筆者作成）

２）アルキル化剤

シクロホスファミド（CPM），イホスファミド（IFM），ニトロソウレア（カルムスチン〔BCNU〕，Lomustime〔CCNU〕），プロカルバジン，ブスルファン（BUS），メルファラン（L-PAM），チオテパ（TEPA），テモゾロミド（TMZ），ラニムスチン（MCNU），ニムスチン（ACNU）。

（１）性腺障害

・シクロホスファミドのリスク因子：7.5 g/m^2 以上の投与（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。
・イホスファミドのリスク因子：総投与量 60 g/m^2 以上（男子）。
女子における投与量と性腺障害の相関については不明である。
ブスルファンのリスク因子：600 mg/m^2 以上（内服の場合）の投与。

a．評価項目

Tanner stage，精巣容積，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時
・ 5 歳以上：FSH，LH。
・10 歳以上の男子：FSH，LH，テストステロン，Tanner stage 評価。
・ 8 歳以上の女子：FSH，LH，エストラジオール，Tanner stage 評価。
※思春期早発徴候がみられた場合は Tanner stage による思春期の評価。
② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。
③ 治療終了後 5 年以降：**表２**に示す。

表２　性腺障害（アルキル化剤）のフォローアップ

総投与量	性	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
CPM 7.5 g/m² 以上 IFM 60 g/m² 以上 BU 問わない	男	FSH，LH，テストステロン	25 歳まで	１年に１回
＊	女	FSH，LH，エストラジオール	25 歳まで	１年に１回

＊；女子は男子に比較し耐容量は高いが，思春期以降に治療を受けた場合は，性腺障害の可能性を考慮する。

（筆者作成）

【コメント】

- FSH，LH，テストステロン，エストラジオールの基準値は資料❼を参照する。
- ① ～ ③ で検査値または思春期開始時期に異常が疑われる時は，内分泌を専門とする医師に相談する。なお，思春期開始の遅れは，男子 15 歳，女子 14 歳に達しても男子では陰部，女子では乳房が Tanner 2 度に達しない場合に疑われる。
- 総投与量にかかわらず，思春期以降男子で FSH の上昇を認める場合は，20 歳以降にインヒビンＢ（保険適用外検査）測定，精液検査を考慮する。成人期以降で精巣容積が 10 mL を超えず，FSH 上昇がみられる場合は精子形成能の低下を疑う。
- 挙児希望の女性の卵巣機能評価手段として，抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）がある。（「Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン　⓬ 妊孕性」の項を参照）。
- 卵巣機能不全例では１～２年に１回骨密度検査を行う。

（２）腎尿路障害

- シクロホスファミド：慢性膀胱炎，膀胱癌（移行上皮癌）など。
  リスク因子：腎への放射線照射併用。
- イホスファミド：fanconi 症候群。
  fanconi 症候群のリスク因子：総投与量 45 g/m² 以上。

a．評価項目

- シクロホスファミド：検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。
- イホスファミド：血圧，血清 Na，K，Cl，BUN，Cr，Ca，P，Mg，シスタチンＣ，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降

- シクロホスファミドでは放射線照射を併用の場合。
- イホスファミド総投与量 45 g/m^2 以上の場合，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

- 骨盤部への 30 Gy 以上，または腎への 15 Gy 以上の照射を受けている場合は，尿所見や尿の回数に注意が必要。

（3）肺障害（肺線維症，反復性肺炎，慢性咳，呼吸困難，酸素需要等）

- カルムスチンのリスク因子：若年齢，総投与量 1,500 mg/m^2 以上では 50%で肺障害。
- ブスルファンのリスク因子：500 mg/m^2 以上，投与後平均 3.5 年で発症。

他にニトロソウレア，シクロホスファミド，ブレオマイシン，胸部への照射，骨格変形などもリスク因子。

化学療法の組み合わせではニトロソウレアとシクロホスファミドの併用は特に注意する。

a．評価項目

胸部Ｘ線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0%〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる症例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる症例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（4）二次性白血病

使用後 10 年までは二次性白血病に注意。

（5）歯牙形成異常

ブスルファンの歯牙形成異常が知られている。

リスク因子：低年齢（永久歯萌出前）での治療。

評価方法

定期的（半年ごと）に歯科検診を行う。

治療終了時：歯科受診。

3）アントラサイクリン系薬剤

（1）心機能障害

リスク因子：総投与量（DXR 換算）250 mg/m² 以上，5 歳以下の使用。

a．評価項目

血圧，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例上記評価項目の他に胸部単純X線写真。

② 治療終了後 5 年まで：全例に上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：上記評価項目を**表３**に従って行う。

【コメント】

- ① ～ ③ で異常があれば，循環器を専門とする医師に相談。
- 心エコー検査項目：FS，EF，mVcf，%PWT，E/A，Tei Index（可能であれば）。
- 心エコーの判定は原則として循環器を専門とする医師が行う。
- 進学などに伴い運動負荷が大きくなることが予想される経験者では，心電図，心エコー検査（必要に応じ，負荷心電図，負荷心エコー検査を考慮）を実施する。

表３　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m²	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m² 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳（15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料 ⓬ を参照。

（筆者作成）

（2）二次がん

【コメント】

- アントラサイクリンはエトポシドと同様にトポイソメラーゼⅡ阻害作用を有するため，

使用後 5 年（特に 3 年）までは，二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意する。

4）エトポシド

二次がん

リスク因子：総投与量が 3,000 mg/m^2 以上または投与スケジュールが週に 1 ～ 2 回の反復投与。

a．評価項目

末梢血液検査（血液像を含む）。

b．評価方法

① 使用後 5 年（特に 3 年）までは二次性骨髄異形成症候群，二次性白血病に注意。

② 5 年目以降：1 年に 1 回程度の外来受診時，末梢血液検査（血液像を含む）を施行する。異常所見がみられる時は骨髄検査を施行する。

5）大量メトトレキサート（MTX）（1 g/m^2 以上の投与量），メトトレキサート髄注シタラビン髄注，ステロイド髄注

（1）白質脳症，知能低下，認知機能障害

リスク因子：髄注，全脳照射を受けた場合。

a．評価項目

頭部 MRI，（状況により）認知力検査，知能検査。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に頭部 MRI。頭部 MRI は，下記コメント参照。

② 治療終了後 5 年まで：認知力，知能低下が疑われる時は神経を専門とする医師，心理士に相談の上，認知力検査，知能検査を施行。

③ 治療終了後 5 年以降：② を参照。

【コメント】

- 頭部 MRI は原疾患のフォロー方針を優先する。
- 治療終了時の頭部 MRI で異常がなければ，これらの合併症の評価としてはその後は必要ない。MRI は原則として放射線科医が評価する。
- 治療終了時の頭部 MRI で異常があれば，これらの合併症の評価としては 1 年後に再検査を行う。症状がなく，画像のみの白質の変化があれば脳波検査を施行，可能であれば SPECT も行う。脳波（施行していれば SPECT）に異常がなければ数年後に頭部 MRI の再検査を行う。1 年後の頭部 MRI で異常があれば，以後 1 年に 1 回再検査をし，3 年以降も異常が続く時は神経を専門とする医師に相談する。

（2）骨粗鬆症（大量メトトレキサート）

リスク因子：累積使用量が 40 g/m^2 以上，副腎皮質ステロイドの長期投与と併用。

a．評価項目

骨密度

b．評価方法

① 治療終了時：10 歳以上で治療開始した全例に骨密度測定。

② 治療終了後 5 年まで：10 歳を超えた時骨密度測定。

③ 治療終了後 5 年以上：10 歳を超えた時骨および 20 歳で骨密度測定。

6）ブレオマイシン

肺機能障害（肺線維症，間質性肺炎，閉塞性肺障）

リスク因子：成人では 400 mg/m^2 以上，小児では 60 ～ 120 mg/m^2，肺照射，酸素投与。

a．評価項目

胸部単純Ｘ線写真，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，％肺活量〔％VC〕，１秒量〔FEV1.0〕，１秒率〔FEV1.0％〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

【コメント】

・全身麻酔の手術を受ける場合には，麻酔科医にブレオマイシン投与歴があることを必ず伝えること。

7）アクチノマイシンD

アクチノマイシンＤによる治療を受けた小児に，急性・用量依存性・可逆性の肝中心静脈閉塞疾患（veno-occlusive disease：VOD）または類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）が観察されている。肝機能障害以外の晩期合併症は知られていない。

２．放射線療法

放射線治療の晩期合併症には，総線量，照射範囲，照射部位，１回線量，照射間隔，治療期間などが関与する。さらに治療時年齢，基礎疾患，過去の放射線治療歴，併用した手術や化学療法などの治療も影響する。

1）頭部

1 頭部放射線治療による内分泌合併症（表４）

（1）成長ホルモン分泌不全，成人 GHD

リスク因子：下垂体への照射線量 18 Gy 以上，低年齢での照射，下垂体と周辺の腫瘍，下垂体と周辺の手術。

a．評価項目

身長測定：成長曲線，年間成長率をプロット（資料 ❶），骨年齢（手根骨Ｘ線写真），IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ）。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に身長測定，骨年齢（手根骨Ｘ線写真）と IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ）。

② 治療終了後 5 年まで：20 歳未満は 1 年に 1 回身長測定と IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ），骨端線閉鎖までは骨年齢（手根骨Ｘ線写真）。

③ 治療終了後 5 年以降：20 歳未満は 1 年に 1 回身長測定と IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ），骨端線閉鎖までは骨年齢（手根骨Ｘ線写真）。

【コメント】

- 身長が－2 SD あるいは，年間成長率が同年齢の－1.5 SD 以下になった場合は，内分泌を専門とする医師に相談。あるいは，GH 負荷テスト（GH-RH/GRF 以外の負荷薬剤を用いる）を行う。内分泌を専門とする医師に相談する場合は，骨端線が閉鎖するより十分に早く行う。
- IGF-Ⅰ（ソマトメジンＣ）は年齢別の基準値を参照。

（2）肥満・脂質異常

リスク因子：低年齢での照射。

a．評価項目

体重，身長，BMI（学童までは肥満度），腹囲，血圧，T-cho，LDL-cho，TG（空腹時採血が望ましい），尿酸。

b．評価方法

① 治療終了時：全例に上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：全例に 1 年に 1 回上記評価項目。

③ 治療終了後 5 年以降：1 ～ 2 年に 1 回フォローアップ外来受診時に体重，身長を測定。BMI 算出。

表４　頭部放射線治療による内分泌合併症

		リスク線量	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
成長	低身長	18 Gy 以上	身長体重，成長曲線，骨年齢，IGF-Ⅰ，二次性徴評価（Tanner stage）	治療終了後５年まで	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
				治療終了後５年以降	20 歳未満は１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
性腺	思春期早発	18 Gy 以上 30 Gy 未満	身長体重，成長曲線，骨年齢，二次性徴評価（Tanner stage），FSH，LH，テストステロン（10 歳以上の男子），エストラジオール（８歳以上の女子）	治療終了後５年まで	１年に１回（身長体重測定と二次性徴評価は年２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
				治療終了後５年以降	性成熟完了まで１年に１回（身長体重測定と二次性徴評価は１年に２回以上）
	中枢性性腺機能低下症	30 Gy 以上	※思春期早発症に同じ	※思春期早発症に同じ ※男子 15 歳，女子 14 歳以上で（危険因子がある場合は１～２年引き下げて）二次性徴発来がみられない場合	
甲状腺	原発性甲状腺機能低下症	10 Gy 以上	身長体重，成長曲線，TSH，FT4，甲状腺触診，甲状腺エコー（５年目以降）	治療終了後５年まで	１年に１回
				治療終了後５年以降	１年に１回
	甲状腺結節	25 Gy 以上	※同上	※同上	※同上
	甲状腺癌	20～30 Gy で特に	※同上	※同上	※同上
	中枢性甲状腺機能低下症	40 Gy 以上	※同上	※同上	※同上
	甲状腺機能亢進症	頭部照射	身長体重，成長曲線，骨年齢，TSH，FT3，FT4，甲状腺触診，甲状腺エコー，脈拍，血圧，眼球観察，神経精神症状，髪・皮膚	※甲状腺機能亢進症状や所見異常のある場合	
副腎系	中枢性副腎皮質機能低下症（ACTH 分泌不全症）	40 Gy 以上	身長体重，成長曲線，血圧，血清コルチゾール，ACTH	治療終了後５年まで	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上）
				治療終了後５年以後	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上）
糖代謝・脂質代謝	糖代謝異常・肥満 / 脂質代謝異常	メタボリックシンドローム：18 Gy 以上 肥満：20 Gy 以上 視床下部性肥満：50 Gy 以上	身長体重，肥満度または BMI，血圧，腹囲，体脂肪率 糖代謝異常：空腹時血糖，尿糖，HbA1c 肥満・脂質代謝：T-cho，LDL-Cho，HDL-Cho，中性脂肪，睡眠時無呼吸の有無	治療終了後５年まで	１年に１回
				治療終了後５年目以降	１年に１回
骨代謝	骨粗鬆症	頭部照射	身長体重，胸腰椎Ｘ線，腰椎骨密度	治療終了後５年まで	１年に１回
				治療終了後５年目以降	１年に１回

内分泌障害は様々な要因に影響される。放射線合併症にも数多くの因子が関与するので個人差があることに注意する。

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイド抜粋）

【コメント】

・肥満度 30%以上，BMI 成人 30 以上，小児 95 パーセンタイル以上(小児：BMI パーセンタイルは資料 ❺ 参照）の場合は，内分泌を専門とする医師に相談する。

（3）思春期早発

リスク因子：低年齢での照射，全脳照射 18 Gy 以上。

a．評価項目

Tanner stage による思春期の評価，FSH，LH，テストステロン（男子），エストラジオール（女子）。

b．評価方法

① 治療終了時

・ 5 歳以上：FSH，LH。

・10 歳以上の男子：FSH，LH，テストステロン，Tanner stage 評価。

・ 8 歳以上の女子：FSH，LH，エストラジオール，Tanner stage 評価。

※思春期早発徴候がみられた場合は Tanner stage による思春期の評価。

② 治療終了後 5 年まで：治療終了時と同じ評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：治療終了時と同じ評価項目を性成熟が完了するまで， 1 年に 1 回。

【コメント】

・男子 9 歳，女子 7.5 歳に達する前に二次性徴(男子で外陰部 Tanner 2 度以上，女子で乳房が Tanner 2 度以上）が開始された場合は内分泌を専門とする医師に相談する。

・内分泌を専門とする医師に相談の上，負荷試験。

（4）副腎機能不全

血清コルチゾール測定（午前 8 時～ 9 時，朝食前：≦ 10 μg/dL は低下の疑いと考える)。

（5）甲状腺異常（機能亢進，機能低下，甲状腺結節，甲状腺癌など）

・甲状腺機能低下リスク因子：10 Gy 以上の照射。

・甲状腺癌リスク因子：照射後 5 年以降，20 ～ 29 Gy の照射。30 Gy 以上ではリスクは低下する。

a．評価項目

身長，体重，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺触診，甲状腺エコー。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。身長，体重，TSH，FT4，サイログロブリン，甲状腺触診。

② 治療終了後 5 年まで：全例。身長，体重，TSH，FT4，甲状腺触診， 1 年に 1 回。治療終了 5 年目に甲状腺エコーとサイログロブリン測定を加える。

③ 治療終了後 5 年以降：10 Gy 以上の照射例。TSH，FT4，サイログロブリン測定，甲状腺触診，（可能であれば）甲状腺エコー， 1 年に 1 回。

最終身長に達するまで成長曲線の記載を行う。

成長率低下の場合は内分泌を専門とする医師に相談する。

甲状腺触診，エコーで異常を認めた時は内分泌を専門とする医師に相談し，必要に応じて針生検を行う。

【コメント】

- 二次性甲状腺癌は照射後の経過とともに発生が増加するとの報告があり，長期にわたる経過観察が重要である。
- ここに記載した照射量は甲状腺を照射野に含むものであるが，全脳照射などに伴って散乱線の影響を受ける可能性がある。

  ＞ 10 Gy で，甲状腺機能低下。

  ＞ 25 Gy で，甲状腺結節。

  20 ～ 29 Gy で，甲状腺癌が最も多い（低い方の閾値は知られていない）。

  特に 20 Gy 以上では，結節や癌を考えて触診（1 年に 1 回）が望まれる（COG〔Children's Oncology Group〕：Long-Term Follow-up GuidelineVer3 による）。

2 認知機能障害・白質脳症

（1）認知機能

認知機能障害は，① 脳腫瘍とその合併症（腫瘍の原発部位と範囲，播種の程度，水頭症，けいれん，神経障害など），② 脳腫瘍の治療（脳腫瘍手術，放射線，大量メトトレキサート療法や髄注などの化学療法）と治療合併症，③ 麻痺や感覚器障害などの身体機能障害の有無，④ 環境・社会因子，⑤ 遺伝的素因，⑥ その他と，非常に多様な因子の影響を受けるため，脳腫瘍で照射単独の影響を定義することは難しい。

脳神経系の発達は，髄鞘化が 3 歳，神経回路形成が 6 歳ごろに完成し，12 歳で成人と同等となる。認知機能への影響は乳幼児，特に 3 歳未満で強く，乳幼児では広範な照射を回避する努力が行われる。女児は男児より影響を受けやすい。

幼少児期の照射により年齢相当の速度で新しい能力を獲得することが困難になり，時間経過につれ，学習や周囲との関係のずれが生じる可能性がある。

症状：読み書き困難，算数困難，記憶力低下，処理速度低下，注意欠陥障害，多動，視覚運動協調低下など。

リスク因子：全脳照射 18 Gy 以上。照射時年齢，照射線量，照射部位が主なリスク因子。

a．評価項目

発達検査，知能検査，神経を専門とする医師の診察，神経心理士による評価，頭部 MRI。

b．評価方法

ベースラインまたは治療終了時，以後問題に応じて 1 ～ 3 年に 1 回。小学校，中学校，高校入学時，進級時など，学校生活のタイミングに応じて。学習や集団・社会生活で問題がある場合。その他必要に応じて。

（2）症候性白質脳症

症状：けいれん，痙性麻痺，失調，構音障害，知能障害など。白質脳症には画像変化のみで無症状の場合もある。

リスク因子：全脳照射 24 Gy 以上，全脳照射 18 Gy 以上で髄注やメトトレキサート投与を伴う場合， 1 回線量 3 Gy 以上，低年齢時の照射。

a．評価項目

CT/MRI，神経を専門とする医師による神経学的評価。神経心理学的評価。

b．評価方法

ベースラインでの評価，症状出現時，以後 1 年に 1 回（必要時）。

3 脳血管障害（脳梗塞，閉塞性脳血管障害，もやもや病）

症状：頭痛，けいれん，片麻痺，失語症，巣症状。

リスク因子：30 Gy 以上で梗塞リスク増加（50 Gy 以上の照射で特に高リスク）。鞍上部照射はもやもや病のリスク。

a．評価項目

CT/MRI，神経を専門とする医師による神経学的評価。神経心理学的評価。

b．評価方法

ベースラインでの評価，症状出現時，以後 1 年に 1 回（必要時）。

4 脳壊死

症状：頭痛・嘔吐，けいれん，乳頭浮腫，片麻痺 / 巣症状，会話・学習・記憶障害など。

リスク因子：50 Gy 以上の照射。大量メトトレキサート，髄注，ニトロソウレア，シスプラチン，脳腫瘍手術もリスクになる。

a．評価項目

CT/MRI，PET，神経を専門とする医師による神経学的評価，神経心理学的評価。

b．評価方法

ベースラインでの評価，症状出現時，以後 1 年に 1 回（必要時）。

5 耳鼻科的合併症

（1）聴力障害（感音性難聴）・耳鳴

症状：会話発達の異常，聴覚障害。

リスク因子：シスプラチン，カルボプラチン，側頭葉・後頭蓋窩・蝸牛への 30 ～ 35 Gy以上の照射，手術，水頭症 /VP シャント，低年齢，アミノグリコシド，ループ利尿剤，照射後の白金製剤投与。

a．評価項目

聴力検査，言語療法士による評価。

b．評価方法

ベースライン，治療終了時，リスクのある例は半年～ 2 年毎，必要時。

（2）慢性中耳炎

症状：耳管と鼓膜の乾燥と肥厚，伝導性聴力障害，鼓膜穿孔。

リスク因子：30 ～ 35 Gy 以上の照射。

a．評価項目

耳鼻科検査，オージオメトリー。

b．評価方法

適宜。

6 眼科的合併症

放射線性眼科合併症を**表 5** に示す。

眼科合併症の原因は放射線とは限らず，視神経・視経路への腫瘍浸潤や腫瘍による圧迫が原因で視力低下，視野障害，眼振，複視，色覚異常などを生じることが多い。またステロイド治療は白内障のリスク因子となる。

視力，屈折，調節機能，両眼視機能，眼球運動などのいわゆる視機能以外に，視覚認知機能低下（視力に問題なく脳に視覚情報は送られているが，脳で視覚情報処理がうまくいかない）や，眼球運動協調障害を生じている場合もあるので注意。

7 二次性脳腫瘍（神経膠腫，髄膜腫ほか）

症状：頭痛，嘔吐，けいれん，巣症状ほか。

a．評価項目

CT/MRI。

表５　放射線性眼科合併症

	リスク線量	検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
ドライアイ	眼照射５Gy 以上 側頭葉 30 Gy 以上	眼科検査	治療終了後５年まで	必要時
			治療終了後５年目以降	必要時
複視	眼照射５Gy 以上 側頭葉または 後頭蓋窩 30 Gy 以上	眼科検査 神経学的診察	治療終了後５年まで	１年に１～２回
			治療終了後５年目以降	１年に１回
盲	眼照射５Gy 以上 後頭蓋窩照射， 側頭葉照射 30 Gy 以上	眼科検査 VEP	治療終了後５年まで	１年に１～２回
			治療終了後５年目以降	１年に１回
白内障	眼照射２Gy 以上 後頭蓋窩照射，側頭葉照射	眼科検査	治療終了後５年まで	１年に１～２回
			治療終了後５年目以降	１年に１回

（筆者作成）

b．評価方法

① 治療終了時：全例に頭部 MRI。

② 治療終了後 5 年まで：１～２年に１回頭部 MRI（原疾患のフォロー方針を優先）。

③ 治療終了後 5 年以降：１～２年に１回頭部 MRI（原疾患のフォロー方針を優先）。

④ 頭痛・嘔吐などの頭蓋圧亢進症状持続，神経症状出現時などは，随時頭部 MRI。

【コメント】

- 妊娠の際には MRI を撮影し，海綿状血管腫がある場合，分娩様式を帝王切開とする。
- 悪性度の高い神経膠腫は 5 ～ 8 年後がピーク。髄膜腫は 10 ～ 20 年後でも発生。
- 照射範囲に軟部肉腫，骨肉腫，甲状腺腫瘍，海綿状血管腫などを生じることがある。
- 遺伝的素因でがんを生じやすい患者家族には，情報提供，カウンセリング，十分なサーベイランスが必要。

8 歯芽異常（小歯症，歯根形成不全，歯根異常，咬合不全），顎骨の発育不全

リスク因子：歯芽に放射線照射線量 10 Gy 以上，５歳以下で治療開始。

評価方法

定期的（半年ごと）に歯科検診を行う。

治療終了時：歯科受診。

2）脊髄照射（肺・縦隔・胸椎）

（1）甲状腺機能低下，甲状腺結節，甲状腺腫，甲状腺癌

・甲状腺機能低下症：首・頸椎照射＞ 20 Gy，他。

・甲状腺腫：線量によらない。

・甲状腺機能亢進症：首・頸椎照射＞ 20 Gy。

・甲状腺癌。

（2）成長障害・筋骨格系への影響

・筋肉低形成：成長期に＞ 20 Gy 照射，若年ほど影響強い。

・座高低下（脊椎骨成長障害）：20 Gy 以上。

・脊椎異常（側弯，前・後弯）：脊椎部分的照射（10 Gy ではわずか，20 Gy 以上で），laminectomy。

（3）肺機能低下（肺線維症・拘束性または閉塞性肺障害）

リスク因子：肺への 10 Gy 以上の照射，診断時年齢が低い。

a．評価項目

胸部単純Ｘ線写真，SpO_2，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，％肺活量〔％VC〕，1 秒量〔FEV1.0〕，1 秒率〔FEV1.0％〕）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目。

② 治療終了後 5 年まで：① で異常を認めた例，咳嗽，喘鳴のみられる症例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

③ 治療終了後 5 年以降：異常所見のある例，咳嗽，喘鳴のみられる症例は，上記評価項目を 1 年に 1 回。

（4）心臓への影響

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。

リスク因子：胸部への 15 Gy 以上の照射， 5 歳未満で照射，アントラサイクリン投与歴。

a．評価項目

血圧測定，心電図，心エコー，BNP。

b．評価方法

① 治療終了時：全例。胸部Ｘ線写真，血圧，心電図，心エコー，BNP。

② 治療終了後 5 年まで：血圧，心電図，心エコー，BNP。

③ 治療終了後 5 年以降：血圧，心電図，心エコー，BNP。

（5）慢性腸炎・腸閉塞

リスク因子：腰仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

（6）脊髄炎

症状：麻痺，痙縮，感覚障害，膀胱直腸障害。

リスク因子：照射 45 ～ 50 Gy 超，脊髄手術。メトトレキサート，髄注。

a．検査項目

MRI。

b．評価方法

ベースライン，治療終了時，症状発現時。

（7）二次がん（大腸癌，直腸癌）

リスク因子：腰椎，腰椎，仙椎，腹部への 30 Gy 以上の照射。

評価方法

35 歳以降便潜血検査を 1 年に 1 回 → 陽性者は大腸内視鏡検査。

【コメント】

- 現在日本では 40 歳以降， 1 年に 1 回の便潜血検査が大腸癌検診として行われている。
- COG ガイドラインでは照射 10 年以降または 35 歳以降のいずれか遅い時点から 5 年毎に大腸内視鏡検査を勧めている。

3．手術療法

脳腫瘍周術期には神経学的所見と内分泌機能の評価が重要である。慢性期になってから新たに手術合併症としての神経障害を生じることはほとんどなく，治療後慢性期の神経症状の悪化では腫瘍の再発，増悪，水頭症・シャント機能不全，化学療法や放射線治療による晩期合併症，出血，梗塞などを考慮する必要がある。特に水頭症・シャント機能不全は，対応によっては生命や神経学的予後に影響するため，注意すべきである。

（1）視床下部下垂体とその周囲の手術

内分泌障害（**表 6**）・視力障害・視野障害。

（2）大脳半球の手術

巣症状，けいれん（術後いかなる時期にも生じうる）。軽度の障害は数か月で改善する。

側頭葉腫瘍では，良性であっても術後てんかんに対する専門的な治療が必要になることがある。

（3）後頭蓋窩の手術

① 小脳失調（多くは軽快する。永続的な重度の小脳症状を残す例もある）。

② 脳神経麻痺。

表６　視床下部下垂体領域の腫瘍や手術が影響する内分泌障害

		検査項目	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
成長	低身長	身長体重，成長曲線，骨年齢，IGF-Ⅰ，二次性徴評価（Tanner stage）	治療終了後５年まで	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
			治療終了後５年以降	20 歳未満は１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
性腺	思春期早発	身長体重，成長曲線，骨年齢，二次性徴評価（Tanner stage），FSH，LH，テストステロン（10 歳以上の男子），エストラジオール（８歳以上の女子）	治療終了後５年まで	１年に１回（身長体重測定と二次性徴評価は１年に２回以上） ※骨年齢は骨端線閉鎖まで
			治療終了後５年以降	性成熟完了まで１年に１回（身長体重測定と二次性徴評価は１年に２回以上）
	中枢性性腺機能低下症	※思春期早発症に同じ	※思春期早発症に同じ ※男子 15 歳，女子 14 歳以上で（危険因子がある場合は１～２年引き下げて）二次性徴発来がみられない場合	
甲状腺	中枢性甲状腺機能低下症	身長体重，成長曲線，TSH，FT4，甲状腺触診，甲状腺エコー（５年目以降）	治療終了後５年まで	１年に１回
			治療終了後５年以降	１年に１回
副腎系	中枢性副腎皮質機能低下症（ACTH 分泌不全症）	身長体重，成長曲線，血圧，血清コルチゾール，ACTH	治療終了後５年まで	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上）
			治療終了後５年以後	１年に１回（身長体重測定は１年に２回以上）
糖代謝・脂質代謝	糖代謝異常・肥満 / 脂質代謝異常	身長体重，肥満度または BMI，血圧，腹囲，体脂肪率 糖代謝異常：空腹時血糖，尿糖，HbA1c 肥満・脂質代謝：T-cho，LDL-Cho，HDL-Cho，中性脂肪，睡眠時無呼吸の有無	治療終了後５年まで	１年に１回
			治療終了後５年目以降	１年に１回
水電解質代謝	中枢性尿崩症	身長体重，血圧測定，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cre，UA，必要に応じて血漿浸透圧，検尿一般，尿浸透圧，血漿 AVP，尿 NAG，尿 β_2 MG，CCr，尿量・飲水量のチェック	※多飲多尿（尿崩症），Na 値異常の新規発症やコントロール不良に注意	
	中枢性塩類喪失症候群（晩期合併症としては稀）			
	ADH 不適切分泌症候群（晩期合併症としては稀）			

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイド抜粋）

顔面神経麻痺，眼球運動障害，嚥下障害，声帯麻痺，運動障害。

小脳腫瘍手術後に小脳無言症を生じる場合がある。無言症の多くは一過性だが，感情不安定や認知行動障害を後に生じ得る。

（4）水頭症

水頭症に対して脳室腹腔短絡術（VP シャント）を施行した場合は，原則として生涯にわたる脳神経外科的管理が必要になる。処置が遅れれば生命予後や機能予後を悪化させるが，速やかに治療すれば回復するため，神経学的評価を適切に行い，脳神経外科医と密に連携をとることが重要である。なお MRI 対応バルブではない場合，MRI 後には設定圧の確認と調整が必要となるので，脳神経外科医にコンサルトするのが望ましい。

シャント管理上では，① シャント閉塞（脳室端，腹腔端），断裂，短縮，② シャント感染（髄膜炎・腹膜炎への移行），シャント走行部の皮膚感染からのシャント感染への移行，③ 過剰な髄液排除（スリット状脳室，硬膜下水腫 / 血腫）などが問題になる。シャントが挿入されている患児では，頭痛・嘔吐，機嫌不良，斜視，乳頭浮腫，意識障害，発熱，シャント挿入部の皮膚の発赤・膨張・膨隆の有無などに気を配り，必要に応じて画像検査や血液検査，眼底検査などを行う。シャント閉塞疑い例では，脳外科と連携してバルブ穿刺で閉塞位置を確認する。

（清谷 知賀子）

◆参考文献◆

- Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al：Auditory Late Effects of Childhood Cancer therapy：a report from the Children's Oncology Group. Pediatrics **125**：e938-950, 2010.
- Hua C, Bass JK：Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors：effect of cochlear dose. Int J Radiat Oncol boil Phys **72**：892-899, 2008.
- Huang TT, Hudson M, Stokes DC, et al：Pulmonary Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. A Systemic review. Chest **140**：881-901, 2011.
- Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, et al：Ocular Late effects in Childhood and Adolescent Cancer Survivors：A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer **54**：103-109, 2010.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al：Long-term Outcomes among Adult Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst **101**：946-958, 2009.
- 小児神経学的検査チャート http://child-neuro-jp.org/chart/childneuro_chart19_2.pdf

疾患別
フォローアップスケジュール

❶ 急性リンパ性白血病　フォローアップスケジュール

	強化療法終了時	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測						
身長	●	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	●	
腹囲		●				
Tanner計測・精巣容積(男)	●	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	●	
画像検査						
胸部 X-P		●	○	○	○	
脊椎 X-P	● 治療終了時でもよい					
頭部 MRI	● 治療終了時でもよい					
股関節 MRI	● 治療終了時でもよい					
骨密度		●				
骨年齢		●				
心エコー	●	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	●	
甲状腺エコー	● 治療終了時でもよい（全脳照射した場合）					
血液検査						
血算	●	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	●	
BNP	●	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	●	
Teststeron	●	●	●	●	●	
TSH		●	●	●	●	
FT4		●	●	●	●	
Thyrogloblin						
IGF-1	●	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	●	
HbA1c		●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	● 治療終了時でもよい					
HBsAg	● 最終輸血後３～４か月					
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３～４か月					
HIV-Ab	● 最終輸血後３～４か月					
尿検査						
蛋白・糖・潜血・沈渣	●	●	●	●	●	
眼科検査	● 治療終了時でもよい					
歯科検査		●	●	●	●	

＊ 全脳照射した場合は治療終了後５年以降も１年に１回
造血細胞移植例は造血細胞移植ガイドラインを参考にする
異常を認めた場合は適宜検査を行う

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	必要に応じて
		○	全脳照射例は１～２年に１回，照射後 15 年まで，その後は必要に応じて
			８歳以上で治療開始した場合，必要に応じて
		●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
		●	全脳照射した例は骨端線閉鎖まで
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
		●	＊ 施行できない場合でも甲状腺触診は必須
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで１年に１回
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	５歳以上，25 歳まで１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで１年に１回
	●	●	必要に応じて　＊
	●	●	必要に応じて　＊
		●	＊
	●	●	20 歳まで１年に１回　＊
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖でも可
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
			治療終了５年以降も必要に応じて
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，全脳照射例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（前田 美穂）

❷－１）急性骨髄性白血病（造血細胞移植例を除く）　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
肺機能検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
HBsAg	● 最終輸血後３～４か月				
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
HIV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣・NAG・β_2 MG	●	●	●	●	
歯科検査	●	●	●	●	

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	レチノイン酸症候群による重症肺合併症例　＊
	○	○	必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	○	○	レチノイン酸症候群による重症肺合併症例　＊
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回，20 歳まで
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●		歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（堀 浩樹）

❷－２）急性骨髄性白血病（造血細胞移植を含む）　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
甲状腺触診	●	●	●	●	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
脊椎 X-P	●	●	●	●	
頭部 MRI	●				
骨密度					
骨年齢	●	●	●	●	
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー					
肺機能検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチンC	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin					
IGF-1	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣・NAG・β_2 MG	●	●	●	●	
眼科受診	●				
歯科受診	●	●	●	●	
耳鼻科受診	●				

＊ 治療終了時検査で異常がみられた例，咳嗽，喘鳴がある例

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	レチノイン酸症候群による重症肺合併症例，移植に伴う肺合併症例，ブスルファン使用，TBI 例　＊
	●	●	TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	必要に応じて
	●	●	TBI 例，最終身長到達まで
		●	TBI 例，１～２年に１回。照射後 15 年まで，その後は必要に応じて
		●	10 歳以上，20 歳を越えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
	●	●	TBI 例，骨端線閉鎖まで
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），TBI 例
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），TBI 例
		●	TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回　施行できない場合でも甲状腺触診は必須
	○	○	レチノイン酸症候群による重症肺合併症例，移植に伴う肺合併症例，ブスルファン使用，TBI 例
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	TBI 例，必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），TBI 例
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
		●	TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	TBI 例，骨端線閉鎖まで，１年に１回
	●	●	TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
	●	●	TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
			TBI 例
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
			TBI 例，慢性 GVHD 合併例
	●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，ブスルファン使用，TBI 例
			慢性 GVHD 合併例

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline
TBI：total body irradiation

（堀 浩樹）

❸ 乳児急性リンパ性白血病　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測・精巣容積（男）					
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
画像検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
脊椎 X-P					
頭部 MRI	●	●			
股関節 MRI					
骨密度					
骨年齢					
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー					
発達評価テスト					
呼吸機能検査					
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH					
Estradiol					
Teststeron					
TSH	●	●	●	●	
FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin					
IGF-1	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣	●	●	●	●	
眼科検査	●	●	●	●	
歯科検診	●	●	●	●	

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
		●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，思春期徴候出現または 25 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	移植例，１年に１回
	○	○	必要に応じて
		●	就学前または小児慢性特定疾患終了前
		●	全脳照射した場合は１～２年に１回，照射後 15 年まで。その後は必要に応じて
		●	就学前または小児慢性特定疾患終了前
		●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査。卵巣機能不全例では１～２年に１回
		●	全脳照射，TBI 施行例では骨端線閉鎖まで
	●	●	15 歳まで１年に１回，異常がなければ以後 20 歳まで２年に１回
	●	●	15 歳まで１年に１回，異常がなければ以後 20 歳まで２年に１回
		●	全脳照射，TBI 施行例，施行できない場合でも甲状腺触診は必須
		●	治療終了時，就学前など適宜
		●	移植例，可能な年齢になれば以後１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回，可能であれば空腹時
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	15 歳まで１年に１回，異常がなければ以後 20 歳まで２年に１回
		●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
		●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
		●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	全脳照射，TBI 施行例
	●	●	全脳照射，TBI 施行例
		●	全脳照射，TBI 施行例
	●	●	全脳照射，TBI 施行例，20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回，可能であれば空腹時
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
			必要に応じて
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	全脳照射，TBI 施行例
	●	●	歯科医によるフォローアップ。全脳照射，移植例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
TBI：total body irradiation

（早川 晶）

❹ 非ホジキンリンパ腫　フォローアップスケジュール

	強化療法終了時	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測						
身長	●	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	●	
腹囲		●				
Tanner 計測，精巣容積(男)	●	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	●	
SpO_2		●	○	○	○	
甲状腺触診		●	●	●	●	
画像検査・生理検査						
胸部 X-P		●	○	○	○	
脊椎 X-P	● 治療終了時でもよい		●	●	●	
頭部 MRI	● 治療終了時でもよい					
股関節 MRI	● 治療終了時でもよい					
骨密度		●				
骨年齢		●				
心エコー	●	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	●	
甲状腺エコー						
肺機能検査		●	○	○	○	
血液検査						
血算	●	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	●	
シスタチンC	●	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	● 治療終了時でもよい		○	○	○	
BNP	●	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	●	
Thyroglobulin						
IGF-1	●	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	●	
HbA1c		●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	● 治療終了時でもよい					
HBsAg	● 最終輸血後３～４か月					
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３～４か月					
HIV-Ab	● 最終輸血後３～４か月					
尿検査						
蛋白・糖・潜血・沈渣	●	●	●	●	●	
NAG・β_2 MG	●	●	●	●	●	
眼科検査	● 治療終了時でもよい					
歯科検査		●	●	●	●	

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

造血細胞移植例は造血細胞移植ガイドラインを参考にする

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	ブレオマイシン使用，胸部照射例　＊
	●	●	全脳・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	必要に応じて
	●	●	胸部・腹部照射例，最終身長到達まで
			全脳照射例は１～２年に１回，照射後 15 年まで，その後は必要に応じて
			８歳以上で治療開始した場合
		●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
		●	骨端線閉鎖まで
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射例
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射例
		●	全脳・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回，施行できない場合でも甲状腺触診は必須
	○	○	ブレオマイシン使用，胸部照射例　＊
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回（イホスファミド使用または腹部照射例）
	○	○	イホスファミド使用，腹部照射例，必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射例
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	全脳・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
		●	全脳・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	骨端線閉鎖まで
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
			必要に応じて
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	イホスファミド使用，腹部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，全脳照射例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（前田 尚子）

❺ ホジキンリンパ腫　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲	●				
Tanner 計測，精巣容積(男)	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
甲状腺触診	●	●	●	●	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
脊椎 X-P	●	●	●	●	
股関節 MRI	●				
骨密度	●				
骨年齢	●				
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー					
肺機能検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin					
IGF-1	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣	●	●	●	●	
NAG・β_2 MG	●	●	●	●	
眼科検査	●				
歯科検査	●				

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	ブレオマイシン使用，マントル照射例　＊
	●	●	マントル照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	必要に応じて
	●	●	マントル照射，逆Ｙ照射例，最終身長到達まで
			８歳以上で治療開始した場合
		●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
		●	骨端線閉鎖まで
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），マントル照射例
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），マントル照射例
		●	マントル照射例　治療終了５年以降も１年に１回，施行できない場合でも甲状腺触診は必須
	○	●	ブレオマイシン使用，マントル照射例　＊
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで，１年に１回
	●	●	マントル照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	逆Ｙ照射例，必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），マントル照射例
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	マントル照射例，治療終了５年以降も１年に１回
		●	マントル照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	骨端線閉鎖まで
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		○	必要に応じて
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	逆Ｙ照射例，治療終了５年以降も１年に１回
			歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，全脳照射例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（前田 尚子）

❻ ランゲルハンス細胞組織球症　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年まで	治療終了２年まで	
多臓器型： R（＋）：リスク臓器あり（肝・脾・肺・骨髄），R（－）：リスク臓器なし（皮膚・骨・軟部ほか）				
身体所見	●	● R(+)：1か月毎，R(−)：1〜2か月毎	● R(+) 3か月毎，R(−)：3〜6か月毎	
血液・尿検査	●	● R(+)：１〜２か月毎，R（－）：２〜３か月毎	● ３〜６か月毎	
身体計測	●	● ６か月毎	● ６か月毎	
二次性徴	●	● ６か月毎	● ６か月毎	
画像検査 / 所見評価				
頭部 MRI	●	● 頭蓋内・視床下部下垂体病変例：NAD となるまで３〜６か月ごと，多臓器型全例，１年１回	●	
骨放射線検査	●	● 所見改善傾向まで３〜６か月毎，以後は病変が疑われる時	●	
リスク臓器評価	● 肝エコー，肺 CT など所見にあわせて	● 肝エコー，肺 CT など所見にあわせて３〜６か月毎	● 肝エコー，肺 CT など所見にあわせて６か月毎	
精神学的検査	●	● 多臓器型全例，CNS リスク病変陽性例，１年１回	● 頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例，１年１回	
内分泌評価	●	●	●	
多発骨型				
身体所見	●	● ２〜３か月毎	● ３〜６か月毎	
血液・尿検査	●	● ３〜６か月毎	● ６か月毎	
身体計測	●	● ６か月毎	● ６か月毎	
二次性徴	●	● ６か月毎	● ６か月毎	
画像検査 / 所見評価				
頭部 MRI	●	● 頭蓋内・視床下部下垂体病変例：NAD となるまで３〜６か月ごと，CNS リスク病変陽性例，１年１回	●	
骨放射線検査	●	● 所見改善まで3〜6か月毎，以後は病変が疑われる時	●	
リスク臓器評価	●	●	●	
精神学的検査	●	● CNS リスク病変陽性例，１年１回	● 頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例，１年１回	
内分泌評価	●	●	●	
全例共通				
HBsAg	● 最終輸血後３から４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３から４か月			
HIV-Ab	● 最終輸血後３から４か月			
胸部 X-P	●			
心エコー / 心不全所見	●	●	●	
心電図	●			
BNP	●			
聴力評価	●	●	●	
視機能評価・所見・眼圧	●	●	●	
歯科受診	●	●	●	

	治療終了２年以降	備考
	●	治療終了２年以降は１年に１～２回
	●	治療終了２年以降は１年に１～２回
	●	治療終了２年以降は１年に１～２回
	●	男子 10 歳以上，女子 8 歳以上，20 歳まで，１年に１～２回
	●	治療終了１年以降は多臓器型全例，CNS リスク病変陽性例，１年１回
	●	治療終了１年以降は病変が疑われる時
	●	治療終了２年以降は肝エコー，肺 CT など所見にあわせて適宜
	●	治療終了２年以降は頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例：１～３年毎
	●	異常が疑われる時
	●	治療終了２年以降は１年に１～２回
	●	治療終了２年以降は１年に１～２回
	●	治療終了２年以降は１年に１～２回
	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１～２回
	●	治療終了１年以降は CNS リスク病変陽性例，１年１回
	●	治療終了１年以降は病変が疑われる時
	●	肝エコー，肺 CT など所見にあわせて適宜
	●	頭蓋内病変・視床下部下垂体病変・異常が疑わしい例：１～３年毎
	●	異常が疑われる時
	●	
	●	ATC 累積投与量による，BNP 異常値続く時にも考慮（ガイドライン本文参照）
	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	頭蓋内・視床下部病変例，必要に応じて
	●	必要に応じて
	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline
NAD：No Active Disease

（清谷 知賀子）

❼ 進行神経芽腫　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
甲状腺触診	●	●	●	●	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
脊椎 X-P	●	●	●	●	
骨密度					
骨年齢	●	●	●	●	
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー					
肺機能検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin					
IGF-1	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣・NAG・β_2MG	●	●	●	●	
聴力検査	●	●	●	●	
眼科検査	●				
歯科検査	●	●	●	●	

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	ブスルファン使用，胸部照射，TBI 例　＊
	●	●	頭頸部・胸部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	必要に応じて
	●	●	胸部・腹部照射，TBI 例，最終身長到達まで
		●	10 歳以上，20 歳を越えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
	●	●	TBI 例，骨端線閉鎖まで
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射，TBI 例
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射，TBI 例
		●	頭頸部・胸部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回，施行できない場合でも甲状腺触診は必須
	○	○	ブスルファン使用，胸部照射，TBI 例　＊
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	白金製剤，イホスファミド使用，腹部照射，TBI 例，片腎，腎萎縮例，必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射，TBI 例
	●	●	５歳以上，25 歳まで，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	頭頸部・胸部照射，TBI 例，１年に１回
		●	頭頸部・胸部照射，TBI 例，１年に１回
	●	●	TBI 例，骨端線閉鎖まで，１年に１回
	●	●	腹部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
	●	●	腹部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
			腹部照射，TBI 例（必要に応じて）
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	聴力検査で異常がある場合，進行がなくなるまで
	●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，ブスルファン使用，頭頸部照射，TBI 例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline
TBI：total body irradiation

（前田 尚子・福田 稔）

❽ 肝芽腫　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●				
骨密度					
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
HBsAg	● 最終輸血後３～４か月				
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
HIV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣・NAG・β_2 MG	●	●	●	●	
聴力検査	●	●	●	●	
歯科受診	●	●	●	●	

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	白金製剤使用例，必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	白金製剤使用例で聴力検査で異常がある場合，進行がなくなるまで
	●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（堀 浩樹）

❾ Wilms 腫瘍　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
甲状腺触診	●	●	●	●	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
脊椎 X-P	●	●	●	●	
骨密度					
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー					
肺機能検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチンＣ	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin					
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣・NAG・β_2MG	●	●	●	●	
眼科検査	●				
歯科検査	●	●	●	●	

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	20 歳以上，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
○	○	胸部照射　＊
●	●	胸部照射，治療終了５年以降も１年に１回
○	○	必要に応じて
●	●	胸部・腹部照射，最終身長到達まで１年に１回
	●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射，TBI 例
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射，TBI 例
	●	胸部照射，治療終了５年以降も１年に１回，施行できない場合でも甲状腺触診は必須
○	○	ブスルファン使用，胸部照射　＊
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	20 歳まで，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
○	○	腹部照射，片腎，腎萎縮例，必要に応じて
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射
●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	胸部照射，治療終了５年以降も１年に１回
	●	胸部照射，治療終了５年以降も１年に１回
●	●	腹部照射，治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
●	●	腹部照射，治療終了５年以降も１年に１回
		腹部照射（必要に応じて）
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline
TBI：total body irradiation

（石田 也寸志）

⑩ 骨肉腫　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
画像検査					
胸部 X-P	●				
頭部 MRI	○				
骨密度	●				
局所の X-P	●	●	●	●	
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
腎エコー	○				
レノグラム	○				
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Teststeron	●	●	●	●	
BUN，Cre，UA	●	●	●	●	
シスタチンC	●	●	●	●	
HBsAg	● 最終輸血後３～４か月				
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
HIV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣，NAG，β_2MG	●	●	●	●	
聴力検査	○				
歯科検診	●	●	●	●	

放射線照射を行った場合は，照射部位の二次がんに注意
転移が多いと考えられる肺に関しては，可能であれば放射線量も考慮しながら，肺 CT 検査を考慮する

治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		大量 MTX 施行例
	●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査（必要に応じて），卵巣機能不全例では１～２年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	○	必要に応じて
	○	必要に応じて
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	20 歳まで，１年に１回
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	必要に応じて
●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（米本 司・前田 美穂）

⓫ 横紋筋肉腫　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
四肢長・座高	●	●	●	●	
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
甲状腺触診	●	●	●	●	
画像検査・生理検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
脊椎 X-P	●	●	●	●	
骨密度					
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー					
肺機能検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Testosterone	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin					
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣・NAG・β_2 MG	●	●	●	●	
聴力検査	●	●	●	●	
眼科受診	●				
歯科受診	●	●	●	●	
耳鼻科受診	●				
泌尿器科 / 産婦人科受診	●				
整形外科受診	●				

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	四肢発生例，最終身長到達まで
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	胸部照射例　＊
	●	●	頭頸部・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	○		必要に応じて
	●	●	胸部・腹部照射例，最終身長到達まで
		●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射例
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射例
		●	頭頸部・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回，施行できない場合でも甲状腺触診は必須
	○	○	胸部照射例　＊
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	白金製剤，イホスファミド使用，腹部照射例，必要に応じて
	●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照），胸部照射例
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	頭頸部・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
		●	頭頸部・胸部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	腹部照射例，治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
	●	●	腹部照射例，治療終了５年以降も１年に１回
			腹部照射例
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	白金製剤使用例で聴力検査で異常がある場合，進行がなくなるまで
			眼窩部発生，頭頸部照射例
	●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例は特に注意
			頭頸部発生例
			泌尿生殖器発生例
			四肢・傍脊椎発生例

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline

（堀 浩樹）

⓬ Ewing 腫瘍　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲	●				
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
橈骨動脈拍動診察	●				
画像検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
頭部 MRI	○				
骨密度	●				
心エコー	●	●	●	●	
心電図	●	●	●	●	
甲状腺エコー	●				
副鼻腔 MRI	●				
マンモグラフィー					
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
BNP	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
prolactin	●				
Estradiol	●	●	●	●	
Teststeron	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyrogloblin	●	○	○	○	
BUN，Cre，UA	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●	●	●	●	
インスリン抵抗性試験	●				
TG，T-cho，LDL-cho	●	●	●	●	
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査	●				
蛋白・糖・潜血・沈渣	●	●	●	●	
β_2 MG，NAG	●	●	●	●	
聴力検査	○				
眼科受診	○				
歯科検診	●	●	●	●	

放射線照射を行った場合は，照射部位の二次がんに注意

治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	20 歳以上，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	鎖骨上窩放射線照射をした場合
○	○	必要に応じて
		全脳照射した場合
	●	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
●	●	ATC 累積投与量および照射状態による（ガイドライン本文参照）
●	●	ATC 累積投与量および照射状態による（ガイドライン本文参照）
	●	必要に応じて
	○	診察で異常のあった場合，必要に応じて
	●	25 歳以上，胸部放射線照射をした場合
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	20 歳まで，治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
○	○	イホスファミド使用，腹部照射，TBI 例など
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	全脳照射 40 Gy 以上
●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	
○	○	甲状腺および全脳照射をした場合
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	腹部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回，治療終了時は空腹時，その後は随時血糖で可
●	●	腹部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
	●	腹部照射，TBI 例，治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も必要に応じて
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	耳部放射線照射をした場合
	○	眼窩部放射線照射をした場合
		歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，頭頸部照射，TBI 例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline
TBI：total body irradiation

（陳 基明・前田 美穂）

⓭ 胚細胞腫瘍（中枢神経腫瘍を除く） フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
腹囲					
Tanner 計測・精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
SpO_2	●	○	○	○	
画像検査					
胸部 X-P	●	○	○	○	
肺機能検査	●	○	○	○	
聴力検査	●	○	○	○	
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
シスタチン	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Teststeron	●	●	●	●	
HBsAg	● 最終輸血後３～４か月				
第２または第３世代 HCV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
HIV-Ab	● 最終輸血後３～４か月				
尿検査					
蛋白・糖・潜血・沈渣	●	●	●	●	
β_2 MG，NAG	●	●	●	●	
歯科検診	●				

＊ 咳嗽，喘鳴がある例

	治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
		●	20 歳以上，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	○	○	治療終了５年以降も１年に１回　＊
	○	○	治療終了５年以降も１年に１回　＊
	○	○	治療終了５年以降も１年に１回　＊
	○	○	聴力検査で異常がある場合，進行がなくなるまで
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	●	治療終了５年以降も１年に１回
			歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例は特に注意。

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目

（力石 健）

⓮ 網膜芽細胞腫　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI	●	●	●	●	
Tanner 計測，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
画像検査					
胸部 X-P	●				
頭部 MRI	●				
心電図	●				
マンモグラフィー					
血液検査					
血算	●	●	●	●	
生化学	●	●	●	●	
IgG	●	●	●	●	
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Teststeron	●	●	●	●	
TSH，FT4	●	●	●	●	
Thyrogloblin	●	○	○	○	
BUN，Cre，UA	●	●	●	●	
シスタチン C	●	●	●	●	
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査	●				
蛋白・糖・潜血・沈渣		●	●	●	
β_2 MG，NAG	●	●	●	●	
眼科受診	●	●	●	●	
聴力検査	●				
歯科検診	●	●	●	●	

放射線照射を行った場合は，照射部位の二次がんに注意

治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
	●	放射線照射例は，行うことが望ましい
	●	25 歳以上，放射線照射をした場合，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	20 歳まで，１年に１回
●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	
○	○	放射線照射をした場合
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１回
●	●	
	●	必要に応じて
●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，頭頸部照射は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目

（柳澤 隆昭・前田 美穂）

⓯ 中枢神経腫瘍　フォローアップスケジュール

	治療終了時	治療終了１年後	治療終了２年後	治療終了３年後	
身体計測					
身長	●	●	●	●	
体重	●	●	●	●	
BMI/ 肥満度	●	●	●	●	
腹囲	●				
Tanner stage，精巣容積（男）	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	
画像検査 / 所見評価					
胸部 X-P	●				
頭部 MRI	●	●	●	●	
脊髄 MRI	●				
骨密度	●	○	○	○	
骨年齢	●				
心エコー / 心不全所見	●	●	●	●	
心電図	●				
甲状腺エコー / 触診	●				
肺機能検査	●				
血液検査					
血算	●	●	●	●	
電解質・生化学	●	●	●	●	
IgG	●				
シスタチンC	●				
BNP	●				
FSH，LH	●	●	●	●	
Estradiol	●	●	●	●	
Teststeron	●	●	●	●	
TSH	●	●	●	●	
FT4	●	●	●	●	
Thyroglobulin	●	●	●	●	
IGF-1	●	●	●	●	
血糖	●	●	●	●	
HbA1c	●				
インスリン抵抗性試験	●				
HBsAg	●	最終輸血後３～４か月			
第２または第３世代 HCV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
HIV-Ab	●	最終輸血後３～４か月			
尿検査					
蛋白・糖・潜血・（沈渣）	●	●	●	●	
NAG・β_2 MG	●				
24 時間クレアチニンクリアランス	●	○	○	○	
聴力評価	●	●	●	●	
視機能評価・所見	●	●	●	●	
神経学的評価	●	●	●	●	
発達認知機能評価	●	●	●	●	
歯科受診	●	●	●	●	

＊ 悪性腫瘍の原疾患フォローは，通常治療終了後 10 年，その後は必要に応じて

＊＊ ブレオマイシン使用例は麻酔時にも評価

＊＊＊ 頭頸部照射した場合は，治療終了後 5 年以降も 1 年に 1 回

治療終了４年後	治療終了５年以降	備考
●	●	治療終了５年以降も１年に１～２回
●	●	治療終了５年以降も１年に１～２回
●	●	治療終了５年以降も１年に１～２回
	●	
●	●	男子 10 歳以上，女子８歳以上，20 歳まで，１年に１回
●	●	治療終了５年以降も１年に１～２回
	●	
●	●	悪性度に応じて，３か月～１年に１回　＊
		必要に応じて
○	○	10 歳以上，20 歳を超えた時に再検査，卵巣機能不全例では１～２年に１回
	●	男子 18 歳まで，女子 16 歳まで（骨端線閉鎖まで）
●	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	ATC 累積投与量による（ガイドライン本文参照）
	●	頭部，脊髄照射例
	●	脊髄照射・ニトロソウレア・BLM・アルキル化剤使用例　＊＊
●	●	
●	●	
	●	
	●	
●	●	５歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	女子８歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	男子 10 歳以上，25 歳まで，１年に１回
●	●	必要に応じて　＊＊＊
●	●	必要に応じて　＊＊＊
●	●	必要に応じて　＊＊＊
●	●	全脳照射例，20 歳まで，１年に１回
●	●	
●	●	
	●	必要に応じて
○	○	必要に応じて
●	●	全脳照射例，白金製剤使用例，聴力検査で異常がある場合は進行がなくなるまで
●	●	必要に応じて
●	●	必要に応じて
●	●	必要に応じて
●	●	歯科医によるフォローアップ。５歳以下で治療した例，全脳照射例は特に注意

●検査項目
○異常のある時に行う検査項目
ATC：Anthracycline
BLM：Bleomycin

（清谷 知賀子）

Ⅲ．臓器別・症状別
フォローアップガイドライン

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

❶ 神経系

1．中枢神経系

1．一般的な事項

症状

・神経系の症状：運動麻痺，けいれん，硬直，失調，痴呆など。
・神経心理的症状：知能低下，多動，情緒不安定など。

2．危険因子となる治療

・中枢神経系の腫瘍の治療。
・急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL），非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）の中枢神経浸潤予防のための全脳照射，全脳脊髄照射，髄注，大量メトトレキサート（MTX）療法。
・造血細胞移植時の全身照射（total body irradiation：TBI）。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・「2．危険因子となる治療」を 3 歳以下で受けた場合。
・中枢神経系の腫瘍，ALL，NHL の中枢神経浸潤予防のために 20 Gy 以上の全脳照射，全脳脊髄照射を受けた場合。
・造血細胞移植時に単回照射 10 Gy 以上の TBI を受けた場合。
・白質脳症の症状（運動麻痺，硬直，けいれん，失調，痴呆など）がある時。
・中枢神経系の腫瘍，ALL，NHL の中枢神経浸潤の頻回再発などにより複数回の神経系に対

する治療を受けた場合。

4．対応

1）中枢神経系の腫瘍，ALL，NHL の中枢神経浸潤予防のための全脳照射，全脳脊髄照射，髄注，大量メトトレキサート（1ｇ以上の投与量）

- 治療終了時その後 1 ～ 3 年に 1 回，頭部 MRI にて白質脳症，腫瘍（二次性脳腫瘍），海綿状血管腫のチェック。
- 全脳照射，全脳脊髄照射した場合，治療終了後 5 年以降も頭部 MRI にて海綿状血管腫，二次性脳腫瘍，頭部 MRI にて血管障害（もやもや病も含む）のチェック。
- すでに白質脳症の症状（運動麻痺，硬直，けいれん，失調，痴呆など）がある時は神経を専門とする医師に紹介。

2）脳の石灰化に伴うけいれん

- 頭部 MRI，頭部 CT，脳波を定期的に検査。

3）心理的問題

- 専門家（心理士，精神科医）による介入。

5．参考

- 知能検査（WISC-ⅢまたはⅣ，田中ビネーⅤなど）も行いながら，学校との連携を取ることなども重要。

2．末梢神経

1．一般的な事項

症状

- 晩期合併症としての末梢神経障害をみることは比較的少ないが，神経性疼痛，知覚異常，筋力低下が出現することがある。

2．危険因子となる治療

- ビンクリスチン：特に低栄養状態での使用，またはイトラコナゾールなどとの併用。
- ビンブラスチン，シスプラチン，カルボプラチンの使用でも注意が必要。
- シスプラチン：特に 300 mg/m^2 以上の使用。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- 神経性疼痛が続く時。
- 手，足のしびれ，神経過敏がみられる時。
- 平衡感覚の異常。
- 反射の減退。
- 筋力低下。

4．対応

- 神経性疼痛などの疼痛：疼痛緩和薬剤の使用（ガバペンチンなど）。
- 筋力低下，反射の減退：リハビリテーション，マッサージ。

5．参考

- 白金製剤の使用での末梢神経障害は知覚障害が多い。
- ビンクリスチンは治療中に末梢神経障害が起こることがあるが，回復しやすい。しかし稀に慢性的神経障害が起こる。

（前田 美穂）

◆参考文献◆

- Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, et al：Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. J. Clin Oncol **26**：3025-3030, 2008.
- Cambell Lk, Scaduto M, Sharp W, et al：A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia Pediatr Blood Cancer **49**：65-73, 2007.
- Kikuchi A, Maeda M, Hanada R, et al：Tokyo Children's Cancer Study Group（TCCSG）：Moyamoya syndrome following childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer **48**：268-272, 2007.
- Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al：Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA **297**：1207-1215, 2007.
- Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al：Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. J Clin Oncol **16**：3761-3767, 1998.
- Bosnjak S, Jelic S, Susnjar S, et al：Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment：a preliminary study. J Chemotherapy **14**：214-219, 2002.
- Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, et al：Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer **94**：2466-2473, 2002.

❷ 認知

1．一般的な事項

症状

認知機能の障害：書字困難，読書困難，言葉の語彙が増えない。算数・数学が困難。集中力の長時間維持困難。注意欠陥，多動，制限時間内に課題を終えることができない。記憶力の低下。情報を段階的に処理することが困難。計画し，実行に移すことが困難。問題解決が困難。社会的技能，社交術が不得意。

2．危険因子となる治療

- 中枢神経の腫瘍の治療。
- 急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL），非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma：NHL）の中枢神経浸潤予防のための全脳照射，全脳脊髄照射，髄注，大量メトトレキサート（MTX），大量シタラビン（Ara-C）療法，長期ステロイド治療。
- 造血細胞移植時の全身照射（total body irradiation：TBI）。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- 「2．危険因子となる治療」を 3 歳以下で受けた場合。
- 24Gy 以上の全脳照射，全脳脊髄照射を受けた場合。
- 造血細胞移植時に単回照射 10Gy 以上の TBI を受けた場合。
- 白質脳症の症状（運動麻痺，硬直，けいれん，失調，認知症）がある時。
- 中枢神経の腫瘍，ALL，NHL の頻回の中枢神経再発した症例において，複数回の神経系に対する治療を行った場合。

表１　神経認知面における評価尺度（抜粋）

機能領域	検査名	対象年齢	評価内容	備考
知力	新版Ｋ式発達検査	０～ 13 歳，14 歳（主に幼児期）	姿勢‐運動領域，認知‐適応領域，言語‐社会領域	幼児・学童に精通した臨床心理士が必要
	新版Ｋ式発達検査 2001	０～成人	姿勢‐運動領域，認知‐適応領域，言語‐社会領域	幼児・学童に精通した臨床心理士が必要
	WISC-Ⅲ知能検査（Wechsler 式知能検査）	５～ 16 歳 11 か月	言語性 IQ（知識，類似，算数，単語，理解，数唱）と動作性 IQ（絵画完成，符号，絵画配列，積木模様）と IQ	幼児・学童に精通した臨床心理士が必要
	WISC-Ⅳ知能検査（Wechsler 式知能検査）	５～ 16 歳 11 か月	言語理解（類似，単語，理解，知識，語の推理），知覚類推（積木模様，絵の概念，行列推理，絵の完成），ワーキングメモリー（数唱，語音整列，算数），処理速度（符号，記号探し，絵の抹消）と全 IQ	幼児・学童に精通した臨床心理士が必要
	WPPSI（Wechsler 式知能検査）	２歳６か月～７歳３か月	言語性 IQ（知識，単語，算数，類似，理解）と動作性 IQ（動物の家，絵画完成，迷路，幾何図形，積木模様，組合せ，記号探し，迷路）と全 IQ	幼児・学童に精通した臨床心理士が必要
	WAIS-R 知能検査（Wechsler 式知能検査）	16 歳～成人	言語性 IQ（知識，数唱，単語，算数，類似，理解）と動作性 IQ（絵画完成，積木模様，組合せ，符号）と全 IQ	
	WAIS-Ⅲ知能検査（Wechsler 式知能検査）	16 歳～成人	言語性 IQ（知識，数唱，単語，算数，類似，理解）と動作性 IQ（絵画完成，絵画配列，積木模様，組合せ，符号）と全 IQ	
	K-ABC 心理教育アセスメントバッテリー	２歳６か月～ 12 歳 11 か月	知能と習得度に分けて測定。知能は「継次処理‐同時処理」の認知処理過程で測定。	幼児・学童に精通した臨床心理士が必要
	田中ビネーⅤ検査	２歳～成人	IQ（知能指数）＝ MA（精神年齢）/CA（生活年齢）	

（次頁につづく）

表１　神経認知面における評価尺度（抜粋）（つづき）

機能領域	検査名	対象年齢	評価内容	備考
空間構成能力	コース立方体組合わせテスト	６歳～成人	「分析」と「統合」の能力を測定する速度検査	
動作性知能	グッドイナフ人物画知能検査	３～ 10 歳	子どもの描画内容をマニュアル的に採点することによって知能の発達水準を推測する	
視覚運動能	ベンダー・ゲシュタルトテスト	児童用５～ 10 歳 成人用 11 歳～成人	「視覚・運動成熟度」の評価や発達障害のスクリーニング，神経機能や脳障害の評価に用いられる	
高次脳機能	ベントン視覚記銘検査	８歳～成人	高次脳機能障害のスクリーニングとして使われる視覚性記憶の優れた検査	
記憶	ウェクスラー記憶検査	16 歳～成人	記憶のさまざまな側面を測定することができるので，認知症をはじめとする種々の疾患の記憶障害を評価するのに有効	
注意機能	注意機能スクリーニング検査（D-CAT）	18 歳～成人	高次脳機能障害が疑われる成人の注意機能を簡便に調べることを目的にした検査	

（筆者ら作成）

４．対応

１）認知行動面の障害のスクリーニング

神経認知面における評価尺度を**表１**に示す。

検査を行う際には，その意義を十分に検討した上で，小児の検査に熟達した心理士により行われるべきである。検査の時期としては以下のとおり。

- 長期フォロー移行時期。
- 小学校，中学校，高校への進学時期。
- 大学受験を計画する時。
- 学校生活で，学業や集団生活で困難をきたした時期。
- その他，必要に応じて。

2）高リスク患者における症状の早期発見

筋力低下やけいれん発作の有無などの神経学的な診察所見や特殊教育の必要性について経過観察。

3）個別の状況に応じた学校での取り組み

- 教室で前の席を確保する。
- 字を書く作業を極力減らす。
- 教科書や授業内容をテープに録音する。
- 手書きよりコンピュータのタイプ入力を取り入れる。
- 数学で計算機を使うことを許可する。
- テストの形態を変更する（制限時間の延長，口頭での回答を許容するなど）。
- 不得意な科目においては，個別の先生をつける。

5．参考

近年関心を集めている対策として，認知機能のリハビリテーションと薬物療法が報告されている。リハビリテーションは主に注意能力，情報処理速度の向上に焦点化されている。薬物療法としてメチルフェニデートを注意力の改善を目的として投与することがある。

（大園 秀一，栗山 貴久子）

◆参考文献◆

- Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, et al：Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology **26**：3025-3030, 2008.
- Krull KR, Okcu MF, Potter B, et al：Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. Journal of Clinical Oncology **26**：4138-4143, 2008.

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

❸ 内分泌系

1．成長ホルモン

1．一般的な事項

症状

低身長，成長速度の低下。

2．危険因子となる治療・状態

脳腫瘍および白血病・リンパ腫の中枢神経浸潤予防時の全脳照射，造血細胞移植の前処置である全身照射，視床下部下垂体領域に発生する脳腫瘍およびその手術。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

全脳照射＞ 18 Gy，視床下部下垂体手術。

4．対応

1）評価

・身長・体重（1 年に 2 ～ 4 回），成長曲線，骨年齢（1 年に 1 回），IGF-Ⅰ（1 年に 1 ～ 2 回），二次性徴評価（Tanner 分類）。

※低身長（＜－ 2SD），成長速度の低下を認める場合，内分泌を専門とする医師に相談。

2）診断と治療

診断：日本小児内分泌学会基準に従う。

治療：成長ホルモン（GH）治療。

5．参考

・成長ホルモンは全脳照射から年数とともに増加。1 回の GH 分泌刺激試験では診断できないことがある。

・脊髄照射は座高の伸びに悪影響。

・成人 GHD（growth hormone deficiency：成長ホルモン欠乏症）では易疲労，集中力低下，うつ，メタボリックシンドロームなどを生じる。

2．性腺系

1．一般的な事項

症状

・性腺機能低下症（中枢性，原発性）：二次性徴欠如・遅発，ないし性成熟の停止。

・思春期早発症：早期の二次性徴発現。

2．危険因子となる治療・状態

・脳腫瘍：中枢性のゴナドトロピン分泌異常，分泌不全ないし亢進。

・視床下部下垂体を含む照射：18 Gy 以上で視床下部活性化による思春期早発，30 Gy 以上でゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下。

・血液・固形腫瘍：治療や腫瘍発生部位により原発性性腺機能低下。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・中枢性性腺機能低下症：頭部照射＞ 30（～ 40）Gy，視床下部・下垂体を含む手術。

・原発性性腺機能低下症：アルキル化剤，アントラサイクリン，精巣照射＞ 20 Gy，卵巣照射＞ 10 Gy，（配偶子形成はより少線量で障害），腹部・骨盤照射，性腺摘出術。

・思春期早発症：頭部照射 18 ～ 30 Gy，視床下部を含む手術。

4．対応

1）評価

・身長・体重（1年に2～4回），成長曲線，骨年齢（1年に1～2回），二次性徴（Tanner分類）（1年に2～4回），精巣容積，LH，FSH，テストステロン（男）・エストラジオール（女）（1年に1～2回）

※男子15歳，女子14歳以降で二次性徴発来がない場合は小児内分泌を専門とする医師に相談

（危険因子がある場合は1～2歳引き下げて判断）。

※男子9歳，女子7.5歳未満で二次性徴出現した場合は内分泌を専門とする医師に相談。

2）治療

・性腺機能低下症：男性ホルモン・女性ホルモン補充療法。

・思春期早発症：GnRHアナログ治療。

5．参考

・放射線治療後の思春期早発は一過性のあと永続性となることがあり注意。

・生殖能力・生殖細胞，精子保存は，それぞれの専門医に相談。

3．副腎系

1．一般的な事項

症状

易疲労感，体力減少，悪心，嘔吐，ふらつき，意識障害，低血圧，低血糖，低Na血症。

2．危険因子となる治療・状態

脳腫瘍および白血病・リンパ腫の中枢神経浸潤予防時の全脳照射，造血細胞移植の前処置である全身照射，視床下部下垂体領域に発生する脳腫瘍およびその手術，副腎腫瘍およびその手術後も危険因子となり得る。

３．高リスク，スクリーニングが必要な場合

頭部照射＞ 40 Gy，視床下部下垂体手術。

４．対応

１）評価

・身長・体重（１年に２～４回），成長曲線，血圧（１年に１～２回），血清コルチゾール（朝８時頃に採血），副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH）。

※非特異的症状が持続し，副腎機能低下が疑われる場合，または血清コルチゾール濃度の低下（朝８時で≦ 10 μg/dL）は，内分泌を専門とする医師に相談する。

２）治療

ヒドロコルチゾン補充。ストレス時には２～３倍（状態により４～５倍）補充。

５．参考

・中枢性副腎皮質機能低下症（ACTH 分泌不全症）がほとんど。頻度は少ないが，認識されないと重大な結果を招くことがあるため注意が必要。

４．甲状腺系

１．一般的な事項

症状

・甲状腺機能低下症（中枢性，原発性）：嗄声，易疲労感，体重増加，乾燥肌，寒冷不耐症，頭髪乾燥，脱毛症，便秘，無気力，低身長，成長速度の低下，二次性徴の遅れ，月経不順，徐脈，低血圧。

・甲状腺結節：甲状腺結節。甲状腺機能低下を伴う場合は前項目。

・甲状腺癌：多くは自覚症状なし。

・甲状腺機能亢進症：神経過敏，手指振戦，暑さに弱い，多汗，体重減少，食欲亢進，下痢，頻脈，動悸，眼球突出，筋力低下，甲状腺腫。

2．危険因子となる治療・状態

脳腫瘍および白血病・リンパ腫の中枢神経浸潤予防時の全脳照射，造血細胞移植の前処置である全身照射，視床下部下垂体領域に発生する脳腫瘍およびその手術，甲状腺周囲への放射線照射，甲状腺腫瘍およびその手術後。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・TSH 分泌不全症：頭部照射＞ 40 Gy，視床下部下垂体の手術。
・甲状腺結節：頭部・局所・全身照射で計＞ 25 Gy，女性，若年での治療。
・甲状腺癌：頭部・局所・全身照射で計 20 ～ 30 Gy，女性，若年での治療。
・原発性甲状腺機能低下症：頭部・局所・全身照射で計＞ 10 Gy（＞ 20 Gy で超高リスク），甲状腺部分 / 全摘出，放射性ヨード，MIBG 治療。
・原発性甲状腺機能亢進症：頭部・局所照射。

4．対応

1）評価

・身長・体重（1 年に 2 ～ 4 回），成長曲線，骨年齢（1 年に 1 回），甲状腺触診と超音波診断，髪と皮膚の性状。
・機能低下症：FT4, TSH（1 年に 1 ～ 3 回），サイログロブリン（甲状腺癌危険因子ある時 1 年に 1 回）。
・機能亢進症：脈拍数，血圧，眼球観察，精神神経症状，FT4，TSH（1 年に 1 ～ 3 回）。
※異常があれば内分泌を専門とする医師に相談。

2）治療

・甲状腺機能低下症：L-T4（レボチロキシン）補充。
・甲状腺癌：甲状腺癌に対する治療。
・甲状腺機能亢進症：抗甲状腺剤，難治性には放射線ヨードまたは甲状腺切除術。

5．参考

妊娠可能年齢の女性は，妊娠前と妊娠中は必ず頻回に甲状腺機能のチェックが必要。

5．肥満・脂質代謝・糖質代謝

1．一般的な事項

症状

・肥満：肥満，メタボリックシンドローム類似の所見。
・糖尿病・耐糖能異常：口渇，多飲・多尿。
・急性膵炎に伴う膵内分泌障害（晩期合併症としては稀）。

2．危険因子となる治療・状態

副腎皮質ステロイド，間脳下垂体領域に発生する脳腫瘍およびその手術，膵臓への放射線照射，全脳照射，造血細胞移植の前処置である全身照射，若年発症。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・肥満：視床下部照射＞ 20 Gy，視床下部への侵襲。
・糖尿病・耐糖能異常：糖質コルチコイド長期使用，頭部照射＞ 18 Gy（メタボリックシンドローム），＞ 20 Gy（肥満），＞ 50 Gy（視床下部性肥満），視床下部下垂体手術。
・急性膵炎に伴う膵内分泌異常：L-Asp 使用，糖質コルチコイド併用でリスク増。

4．対応

1）評価

・身長・体重（1 年に 2 ～ 4 回，あるいは体重はさらに頻回に），血圧，腹囲，体脂肪率。
・肥満：T-cho，LDL-cho，HDL-cho，中性脂肪，睡眠時無呼吸の有無。
・糖尿病・耐糖能異常：空腹時血糖，尿糖，HbA1c。
※肥満の出現，脂質代謝異常，耐糖能異常の出現，メタボリックシンドロームの診断基準に当てはまる場合，内分泌を専門とする医師に相談。

2）治療

・肥満：健全な生活習慣の獲得・維持。
・糖尿病・耐糖能異常：栄養・運動療法，経口糖尿病薬，インスリン。

・急性膵炎に伴う膵内分泌異常：インスリン治療，全身管理。

5．参考

・肥満：肥満度≧ 20%（幼児≧ 15%），BMI ≧ 95 パーセンタイル（小児≧ 90），BMI ≧ 25（男子 18 歳，女子 16 歳以上）1 kg/ 月以上の急速な体重増加。

6．骨粗鬆症

1．一般的な事項

症状

腰痛，背部痛，身長低下，易骨折性。

2．危険因子となる治療・状態

副腎皮質ステロイドの使用，メトトレキサート大量療法，全脳照射，脊椎照射，低栄養，長期臥床，日光照射の減少。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

副腎皮質ステロイド長期投与・大量投与，メトトレキサート，頭部照射，全身照射（total body irradiation：TBI）。

4．対応

1）評価

身長・体重，胸腰椎Ｘ線撮影，腰椎骨密度（DEXA 法）（必要に応じ 1 年に 1 ～ 2 回）。

※臨床症状を認める場合，骨密度（Ｚスコア）＜－ 2SD は内分泌を専門とする医師に相談。

2）治療

ビタミンＤ補充，ビスホスホネート投与を考慮。

5．参考

日本人小児の腰椎骨密度の正常値はまだ確立されていない。成人は診断基準あり。

7．水電解質代謝

1．一般的な事項

症状

・尿崩症：多飲・多尿，高 Na 血症，治療中の低 Na 血症。
・中枢性塩喪失症候群（晩期合併症としては稀）：低 Na 血症。
・ADH 不適切分泌症候群（SIADH〔syndrome of inappropriate secretion of ADH〕，晩期合併症としては稀）：低 Na 血症。
・特発性高ナトリウム血症：低 Na 血症，高 Na 血症，低血糖。
・中枢性副腎機能低下症（ACTH 分泌不全症）：低 Na 血症，高 Na 血症，低血糖。
・腎機能障害による水・電解質異常：低 Na 血症，高 Na 血症，高 P 血症，低 Mg 血症，高尿酸血症。

2．危険因子となる治療・状態

脳腫瘍とその手術，シスプラチン，カルボプラチン，イホスファミドなどの抗がん剤および腹部照射による腎機能障害。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・尿崩症，中枢性塩喪失症候群：脳腫瘍，視床下部下垂体手術。
・SIADH：脳腫瘍手術直後，ビンクリスチン（VCR），ビンブラスチン（VBL），シクロホスファミド(CPM)，シスプラチン(CDDP)，イホスファミド(IFM)，メルファラン(L-PAM)。
・特発性高ナトリウム血症，ACTH 分泌不全症：頭部照射＞ 40 Gy，視床下部下垂体手術。
・腎機能障害：シクロスポリン（CyA），タクロリムス（FK506），CDDP，カルボプラチン（CBDCA），IFM，メトトレキサート（MTX），腹部照射＞ 15 Gy，TBI ＞ 12 Gy。

4．対応

1）評価

・身長・体重・血圧：1 年に 2 ～ 4 回，および症状のある時。
・血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cre，UA（1 年に 2 回，および症状のある時）。

必要に応じて血漿浸透圧，血漿 AVP，クレアチニンクリアランス，画像検査。尿量・飲水量のチェック。

- 検尿一般，尿浸透圧，尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG

※新規発症，またはコントロール不良例は全例内分泌を専門とする医師に相談。

2）治療

- 尿崩症：デスモプレシン点鼻。
- 中枢性塩喪失症候群：喪失した塩分の補充。
- ADH 不適切分泌症候群：水分制限。
- 特発性高ナトリウム血症：水分補充。
- ACTH 分泌不全症：副腎皮質ホルモン補充。

8．高血圧，レニン・アンギオテンシン系

1．一般的な事項

症状

腎障害に伴う高血圧，肥満に伴う高血圧，動脈狭窄に伴う高血圧。

2．危険因子となる治療・状態

小児がん治療による腎障害，腎血管性高血圧，メタボリックシンドローム。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- 腎障害：イホスファミド，シスプラチン，メトトレキサート，免疫抑制剤，抗生剤，腹部照射，全身照射，腎摘出。
- 肥満：視床下部照射＞ 18 ～ 20 Gy。
- 動脈狭窄：頸部照射＞ 40 Gy。

4．対応

1）評価

- 血圧，ほか腎障害，肥満に対する項目のフォロー。

※高血圧，メタボリックシンドローム診断基準にあてはまる時は内分泌を専門とする医師に相談。

2）治療

・腎障害に伴う高血圧：降圧剤，食事療法，腎保護療法。
・肥満に伴う高血圧：降圧剤，食事療法，運動療法。

5．参考

高血圧の原因によっては小児または成人の循環器を専門とする医師による治療が必要。

（清谷 知賀子）

◆参考文献◆

・小児がん経験者（CCS）のための内分泌フォローアップガイド，日本小児内分泌学会 CCS 委員会
http://jspe.umin.jp/medical/files/CCS%20follow-up%20guide%20ver1.1.pdf

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

❹ 骨・筋・軟部組織・皮膚の合併症

１．一般的な事項

症状

・低身長，側弯，骨変形，骨の成長障害，腰痛，歩行困難，筋肉の発達異常，皮膚の 萎縮・拘縮・瘢痕・色素変化・乾燥，脱毛，毛細血管拡張，発汗低下，皮脂分泌低下，皮膚の老化促進。

２．危険因子となる治療

１）手術

欠損，手術痕による外見的および機能的異常。

２）放射線療法

・骨の成長板への照射：骨端軟骨板の部分的発育抑制（10 ～ 20Gy），発育停止（20Gy）。
・骨への照射：骨密度の低下，骨壊死。
・筋への照射：筋の発育抑制（10 ～ 20Gy），発育停止（20Gy 以上）。
・皮膚への照射：皮膚の萎縮，色素変化，脱毛などの外見的異常。発汗低下，皮脂分泌低下などの機能的異常。皮膚癌（基底細胞癌，悪性黒色腫）。

３）副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン，デキサメタゾン）

骨壊死，骨量減少症に伴う骨合併症。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・骨成長板への 10Gy 以上の照射例：大腿骨頭すべり症，骨軟骨性外骨腫。
・骨への 60Gy 以上の照射例：骨壊死。
・デキサメタゾン使用歴，プレドニゾロン総投与量 9 g/m^2 以上の投与歴のある急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫例：大腿骨頭壊死，骨密度低下。
・皮膚への 30Gy 以上の照射例：皮膚の萎縮・拘縮・瘢痕・色素変化・乾燥，脱毛，毛細血管拡張，発汗低下，皮脂分泌低下，皮膚の老化促進。

4．対応

1）骨・筋・軟部組織・皮膚の晩期合併症のリスクのある経験者

・医療面接で，外見上の変化に対する経験者の思いや希望を聞き，必要に応じ皮膚科医，形成外科医に相談する。
・身体診察で，身長，座高，皮膚の状態，筋肉量および筋力，関節の痛みおよび運動制限，骨の痛みおよび変形，歩行，体型の左右差などを評価する。
・皮膚への高用量の放射線照射を受けている場合，皮膚損傷の増悪予防のため，日光対策を指導する。

2）筋や骨の一部を摘出している経験者

・１年に１回程度の診察を行い，機能障害がある場合は，専門医に相談し早期のリハビリテーションを行う。

3）四肢，体幹の骨への放射線治療歴のある経験者

・身長，座高の測定，成長曲線の作成，脚長差の評価を最終身長到達まで１年に１回行う。
・長管骨への放射線照射を受けている場合，骨減少症に伴う病的骨折に注意する。
・脊椎骨への放射線照射（神経芽腫など），腹部片側照射（Wilms 腫瘍など）を受けている場合，側弯症などの脊柱異常に注意する。
・下肢や腰部への放射線照射を受けている場合，下肢長差，関節の他動可動域，自動可動域を評価し，疼痛，軋轢音に注意する。下肢長差の評価を最終身長到達まで１年に１回行う。下肢長差の比較は，「上前腸骨棘から内顆までの距離」と「臍から内顆までの距離」を測定し左右比較する。
・照射野に含まれる皮膚の観察を１年に１回程度行う。合併症が疑われる場合は，皮膚科医，

形成外科医に相談する。

4）筋への放射線照射歴のある経験者

- 筋の発育不全，萎縮，硬化，関節の可動域制限などが起こることがあるため，身体診察にて筋緊張，筋肉量，筋力について客観的評価，左右比較を1年に1回程度行う。
- 照射野に含まれる皮膚の観察を1年に1回程度行う。合併症が疑われる場合は，皮膚科医，形成外科医に相談する。

5）副腎皮質ステロイド使用歴のある経験者

- 関節，骨の痛みがある場合は，画像診断を行い，整形外科医に相談する。
- 副腎皮質ステロイド使用歴のある場合，以下のフォローアップが望ましい。

a．評価項目

脊椎X線写真，骨密度（10歳以上），股関節MRI（8歳以上）。

b．評価方法

① 治療終了時：上記評価項目（ただし，骨密度は10歳以上，股関節MRIは8歳以上で治療開始した全例に対して実施する）。

② 治療終了後5年まで
- 10歳を越えた時点で骨密度。
- 8歳以上で治療を開始した例では，股関節MRIを治療終了時に行う。以降は有症状時に行う。

③ 治療終了後5年以降
- 10歳を越えた時点，15～18歳，20歳で骨密度測定。以降は可能であれば5年に1回検査を行う。
- 8歳以上で治療を開始した例では，股関節MRI。

5．参考

- 骨密度測定はDEXA法（腰椎）を用いて評価する。骨密度低値の場合（Zスコアが－2SD未満の時）は，内分泌を専門とする医師，または整形外科医に相談する。
- 股関節MRIは，冠状断T1強調画像，矢状断T1強調画像，脂肪抑制T2強調画像（STIR像でも可）を撮像する。造影は診断に必須ではないが，行う場合は造影前後の脂肪抑制T1強調画像を評価する。
- 性腺機能障害の合併，放射線照射の併用により骨減少症が増悪する場合がある。
- 組織球症治療に使われることがあるビスホスホネート製剤の使用例では，顎骨壊死に注意する。

・皮膚への放射線照射の晩期合併症である基底細胞癌の放射線照射に伴う発症リスクの増加は少なく，その発症は照射後 20 年程度と長い。また，海外からの報告では，放射線照射に伴う悪性黒色腫の発症率の増加が指摘されているが，わが国での知見はない。
・造血細胞移植を受けた場合は，「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照する。

（堀　浩樹）

◆参考文献◆

- Mansky P, Arai A, Stratton P, et al：Treatment late effects in long-term survivors of pediatric sarcoma. Pediatr Blood Cancer **48**：192-199, 2007.
- Aksnes LH, Bauer HC, Dahl AA, et al：Health status at long-term follow-up in patients treated for extremity localized Ewing Sarcoma or osteosarcoma：a Scandinavian sarcoma group study. Pediatr Blood Cancer **53**：84-89, 2009.
- Kinahan KE, Gandhi M, Lacouture ME, et al：Dermatologic issues in adult survivors of childhood cancer. J Cancer Surviv **3**：158-163, 2009.
- Stubblefield MD：Radiation fibrosis syndrome：neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. PM & R **3**：1041-1054, 2011.
- Barrera M, Teall T, Barr R, et al：Health related quality of life in adolescent and young adult survivors of lower extremity bone tumors. Pediatr Blood Cancer **58**：265-273, 2012.

❺ 口腔組織・歯牙

１．一般的な事項

症状

・歯胚の欠如(萌出歯の欠如)，矮小歯，歯根の発育不全による歯根部の短縮，歯冠部のエナメル 質の形成不全，歯の色調異常，歯の形態異常，乳歯晩期残存，不正咬合（乳歯列，永久歯列)。

・放射線照射により唾液分泌異常またはこれに随伴する口腔乾燥症，味覚異常，舌萎縮，歯周症，顎関節症，顎骨壊死など。

２．危険因子となる治療

・口腔や唾液腺を含む全脳放射線照射，顔面照射。

・幼少時の化学療法。

・ブスルファンなどの化学療法。

・同種造血細胞移植後の移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD)。

３．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・５歳未満での小児がんの治療。

・ブスルファン。

４．対応

・歯の形成障害の頻度が高くなるので，リスクに応じて３～６か月に１回は歯科を定期受診し，健診および齲蝕などの予防処置（クリーニング，フッ素塗布など）を受ける。

・口腔内診査の結果，必要に応じてＸ線撮影（オルソパントモグラフィー，口内法など）を用

いて検査をすることが欠如歯や短根歯を診断する際などに有用である。

- 脳室シャント術，脾臓摘出，脾臓に 40 Gy 以上の放射線照射，慢性 GVHD の持続などがある場合は，歯科治療時の重症感染症に注意が必要である。
- 日常からの口腔ケアが重要である。禁煙の励行。

5．参考

- 乳歯や永久歯は胎生 7 週より順次形成開始され，およそ 15 歳まで継続する。また骨組織と異なりリモデリングが起こらないため，永久歯の形成障害が起こるとその影響が生涯残る可能性がある。しかし，歯の形成や歯並びは遺伝的要素の影響や他の種々の要素が関与するので，小児がんとの関係が特定できない場合もある。
- 永久歯の形成障害による審美性障害，唾液腺障害による齲蝕発症リスクの増加，歯根短小化による外傷および歯周症による歯の早期喪失リスクの増加がある場合には，口腔疾患予防に対する一層の留意が必要である。
- 放射線照射の影響は，照射範囲に近接している歯の顎骨部分ほどその影響が大きい。
- 造血細胞移植を受けた場合は，「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照。

（河上 智美，前田 美穂）

◆参考文献◆

- Avsar A, Elli M, Darka O, et al：Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radilo Endod **104**：781-789, 2007.
- Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, et al：Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia：A comparison of three treatment modalities. Cancer **66**：2645-2652, 1990.

❻ 眼

1．一般的な事項

症状

視力（白内障，緑内障を含む），涙の生成障害（ドライアイ）。

2．危険因子となる治療

・眼球を含む照射，全脳顔面に照射した場合，全身照射（total body irradiation：TBI）。
・副腎皮質ステロイドを長期に使用した時。
・ブスルファンの使用。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・眼窩を含む照射が 30 Gy 以上，全脳放射線照射量が 30 Gy 以上，TBI を受けた場合。
・腫瘍が眼窩を含んでいた場合。
・副腎皮質ステロイドの長期使用。
・造血細胞移植を受けた場合。

4．対応

眼科を専門とする医師を受診

・眼窩を含む照射が 30 Gy 以上，全脳照射量が 30 Gy 以上，TBI を受けた場合は 1 年に 1 回受診。
・腫瘍が眼窩を含んでいた場合は 1 年に 1 回眼科受診。
・副腎皮質ステロイドを長期に使用した時は治療終了時に眼科受診。白内障，緑内障に注意。

・造血細胞移植を受けた場合は，涙の生成の減少，ドライアイに留意。

5．参考

・太陽光線を浴びることが多い場合は白内障のリスクが高くなる。紫外線に注意。
・治療終了からの経過時間が長くなればなるほど白内障のリスクは増加する。
・ブスルファンは白内障のリスクを高める危険性がある。
・造血細胞移植を受けた場合は，「日本造血細胞移植学会長期フォローアップガイドライン」を参照。

（前田 美穂）

◆参考文献◆

・Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, et al：Visual, Auditory, Sensory, and Motor Impairments in Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Performed in Childhood -Results from Bone Marrow Transplant Survivor Study. Cacer **106**：1402-1408, 2005.

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

❼ 耳・聴力

1．一般的な事項

小児がん治療による聴力への影響には，音の伝達に関する障害である「伝音性聴力障害」と音信号の感知に関する障害である「感音性聴力障害」，両者の混在した「混合性聴力障害」が挙げられる。

2．危険因子となる治療

- 化学療法：白金製剤（シスプラチン，カルボプラチンなど）。
- 抗生物質，利尿剤：アミノグリコシド系抗生物質，ループ利尿薬。
- 放射線治療：頭部，特に側頭部（脳幹，耳を含む）に直接 30 Gy 照射した場合。
- 手術：脳，耳，聴神経の手術。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- 後頭蓋窩に発症した脳腫瘍。
- 鼻咽頭に対する総照射線量が 45 Gy 以上の放射線治療。
- 髄芽腫に対する 30 Gy 以上の後頭蓋窩の放射線治療。
- 全投薬量がシスプラチン≧ 300 mg/m^2，あるいはカルボプラチン≧ 1,200 mg/m^2。
- 上記白金製剤に加え，イホスファミドなどの抗がん剤を併用，あるいはアミノグリコシド系抗生剤，ループ利尿剤を併用した場合。

4．対応

上記の聴覚障害のリスクが認められる患者におけるフォローの要点を下記に示す。

- 検査内容は「純音聴力検査」「語音聴力検査」「ティンパノメトリー検査」「聴性脳幹反射（auditory brain stem response：ABR）」。

・検査時期は小児がんの治療が終了した時に１回，その後聴覚の専門家の指導を受けながら最低１年に１回。

５．参考

１）注意すべき自覚症状

・耳鳴（「キーン」「ブーン」など）。
・騒音がある中で，人の声を聞き取れない。
・音に対する注意力が低下（環境音など）。
・授業中に先生の声が聞き取れない。

２）日常生活での注意点

・大きな騒音がする場所では耳栓などを用いて大きな音刺激を避ける。
・コンサートなどで大きな音を聞くときは，少し離れた場所を確保する。
・ヘッドホンのボリュームを小さくする。
・その他，職業上騒音の大きい場所にいる者（建設現場，消防士，空港勤務者，トラック運転手，美容師など）はイヤーマフ（耳覆い）などを用いる。
・新たに聴覚機能を低下させる薬剤を使用しない。

３）聴覚障害が認められた際の対応

・auditory verbal method（残存聴力を使ったきき方と話し方のトレーニング法）。
・補聴器の利用。
・人工内耳（高度の感音性難聴の際）。

（大園 秀一）

◆参考文献◆

・Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, et al：Visual, Auditory, Sensory, and Motor Impairments in Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Performed in Childhood -Results from Bone Marrow Transplant Survivor Study. Cancer **106**：1402-1408, 2005.
・Whelan K, Stratton K, Kawashima T, et al：Auditory complications in childhood cancer survivors：A report from the childhood cancer survivor study. Pediatr Blood Cancer **57**：126-134, 2011.

❽ 心臓

1．一般的な事項

1）症状

胸痛・動悸・息切れ・運動への耐久力低下。

2）検査

- 心音の聴診，血圧，心エコー，心電図，血漿 BNP。
- 症状がなくてもアントラサイクリンの総使用量が多い時は，下記に応じた検査が必要である。

2．危険因子となる治療

- アントラサイクリン系薬剤（ダウノルビシン，ドキソルビシン，ピラルビシン，エピルビシン，ミトキサントロン，イダルビシン，アクラルビシンなど。）
- 胸部照射，全身照射（total body irradiation：TBI）。
- 大量シクロホスファミド。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- アントラサイクリンの総投与量が 250 mg/m^2 以上。
- アントラサイクリンが 5 歳以下で投与された場合。
- アントラサイクリンと胸部への放射線照射の両者を受けている。
- 胸部への放射線照射を 15Gy 以上受けている。
- 奮闘的な運動（ウェイトリフティングなど）を専門的に行う場合。
- 妊娠時，出産後。

・先天性心疾患。
・総赤血球輸血量 40 単位（200 mL 由来）または赤血球濃厚液 100 mL/kg 以上の輸血歴，または赤血球輸血歴があり，治療終了後 1 年以上経過しても血清フェリチン 1,000 ng/mL以上の場合。

4．対応

1）アントラサイクリンの使用（「Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン」に記載のある疾患はそれを優先）

・可能であれば，最終使用後 1 ～ 3 か月での心エコー。治療終了時には心エコー，心電図，血漿 BNP 測定。心エコーの異常とは SF が 28%以下または EF が 56% 以下を指す。
・アントラサイクリンの総投与量が 250 mg/m^2 以上の時は，治療時 1 歳以上 10 歳未満は 20 歳まで，治療時 10 歳以上は治療終了後 10 年間は，1 年に 1 回心エコーなどの検査が必要。詳細は**表１**を参照。
・異常がある場合は循環器を専門とする医師に相談，詳細は「Ⅱ．疾患別フォローアップガイドライン」参照。

2）胸部への放射線照射（アントラサイクリン使用なし）

・虚血性心疾患に注意，また血清コレステロールまたは中性脂肪の上昇は危険因子。

表１　心機能のフォローアップ

総投与量（DXR 換算）	治療開始時期	フォローアップ期間	フォローアップ間隔
100 ～ 250 mg/m^2	１歳以上５歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳 （15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回
	５歳以上 10 歳未満	20 歳まで	２年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	２年に１回
250 mg/m^2 以上	１歳以上 10 歳未満	20 歳まで	１年に１回
	10 歳以上	治療終了後 10 年まで	１年に１回
アントラサイクリン使用あり	１歳未満	15 歳まで	１年に１回
		16 ～ 20 歳 （15 歳まで異常なしの場合）	２年に１回

各アントラサイクリンの DXR 換算は資料⓬を参照。

（筆者作成）

・弁膜疾患にも注意が必要。
・臨床症状出現時の早急な対応。

5．参考

1）各アントラサイクリンの使用量の換算

ドキソルビシン＝1とした時に，ダウノルビシン＝0.83，イダルビシン＝5，ミトキサントロン＝4，ピラルビシン＝0.6，エピルビシン＝0.67。

2）心エコーによる心機能評価

・左室前負荷：LVEDVI（左室拡張末期容積指数），Peak E wave（左室流入拡張早期血流速度）。
・左室後負荷：ESS（左室収縮末期壁応力），SVR（体血管抵抗）。
・左室収縮能：FS（左室内径短縮率），EF（左室駆出率），ESS/ESVI（左室収縮末期容積指数），mVcf（平均左室内周短縮速度）。
・左室拡張能：Peak E wave，Peak A wave（左室流入心房収縮期血流速度），E/A（拡張早期波 / 心房収縮期波），E/E'（僧帽弁輪部拡張期速度）。

3）BNP，NT-proBNP

・日本心不全学会では，臨床現場で心不全診療を支える補助診断法として広く浸透しているBNP，NT-proBNPに対して「血中BNP，NT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について」というステートメントを公表している。それによると，BNPは18.4 pg/mL以下は，心不全の可能性はきわめて低い，18.4～40 pg/mLは心不全の可能性は低いが可能ならば経過観察，40～100 pg/mLは軽度の心不全の可能性があるので，精査・経過観察，100～200 pg/mLは治療対象となる心不全の可能性があるので，精査あるいは専門医に紹介，200 pg/mL以上は治療対象となる心不全の可能性が高いので原因検索に引き続き，症状を伴う場合は心不全治療を開始，専門医での対応を考慮となっている。またBNP値に対応するNT-proBNP値は，BNP 40pg/mLに対してはNT-proBNP 125 pg/mL，BNP 200 pg/mLに対してはNT-proBNP 900 pg/mLとしている。

4）性差

女子は男子と同じ投与量であってもより注意が必要。

5）年齢

5 歳未満でのアントラサイクリン使用でより注意が必要。

（前田 美穂）

◆参考文献◆

- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al：Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med **332**：1738-1743, 1995.
- Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, et al：Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children：Long-term follow-up study. J Clin Oncol **19**：191-196, 2001.
- Van der Pal HJ, et al：High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. J Clin Oncol **30**：1429-1437, 2012.
- 日本心不全学会ホームページ http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

❾ 肺・呼吸器

1．一般的な事項

1）症状

慢性咳嗽，息切れ，労作時呼吸困難，喘鳴。

2）診察

病歴の問診，聴診。

2．危険因子となる治療・状態

- 化学療法：ブレオマイシン，ブスルファン，ニムスチン（ACNU），ラニムスチン（MCNU），シクロホスファミド。
- 放射線照射：胸部照射，全身照射（total body irradiation：TBI）単独あるいは，放射線類似作用のある化学療法（例：ドキソルビシン，アクチノマイシン）との併用。
- 手術：肺葉切除術，肺転移巣切除，肺楔状切除。
- 慢性移植片対宿主病（graft versus host disease：GVHD）。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

1）ブレオマイシン

- ブレオマイシン投与量≧ 400 mg/m^2（小児では 60 ～ 100 mg/m^2 で肺障害が認められる），投与時年齢が低い，胸部照射や TBI，ブスルファン，ACNU，MCNU との併用。

2）ブスルファン

・ブスルファン≧ 500 mg/m^2（移植時投与量），高用量の ACNU，MCNU，胸部照射や TBI の併用。

3）胸部の照射量

・胸部の照射量≧ 15 Gy，TBI ≧ 6 Gy（単回照射），TBI ≧ 12 Gy（分割照射），以下の薬剤と併用での放射線治療（胸部照射，TBI）との併用。
  ・ブレオマイシン，ブスルファン，ACNU，MCNU。
  ・放射線類似作用のある化学療法（例：ドキソルビシン，アクチノマイシンD）。

4）慢性 GVHD

・慢性 GVHD に対する長期間の免疫抑制剤による治療。

5）喫煙

4．対応

・危険因子を持つ場合，治療終了時に胸部X線と SpO_2 測定，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1秒量〔FEV1.0〕，1秒率〔FEV1.0%〕）を行う。
・治療終了時の検査で異常を認めない場合には，1年に1回の胸部聴診。
・治療終了時の検査で異常を認めた場合は，胸部X線と SpO_2 測定，呼吸機能検査を終了5年までは1年に1回行う。治療終了後5年時に異常のある場合，あるいは臨床的な呼吸障害，咳漱，喘鳴のある場合は，その後も胸部X線と SpO_2 測定，呼吸機能検査（肺活量〔VC〕，%肺活量〔%VC〕，1秒量〔FEV1.0〕，1秒率〔FEV1.0%〕）の検査を1年に1回行う。
・高濃度酸素投与への曝露は肺障害を悪化させる可能性があるため，全身麻酔時や患者がスキューバダイビングを望む時は，呼吸器を専門とする医師へ相談する。
・高リスク症例には肺炎球菌，インフルエンザワクチンの接種。

5．参考

小児がん経験者全員に対して禁煙指導が必要である。

（力石　健）

◆参考文献◆

- Kreisman H, Wolkove N：Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. Semin Oncol **19**：508-520, 1992.
- Blum RH, Carter SK, Agre K, et al：A clinical review of bleomycin - a new antineoplastic agent. Cancer **31**：903-914, 1973.
- Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY, et al：Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. A possible role of prior radiotherapy. JAMA **235**：1117-1120, 1976.
- Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al：Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer **95**：2431-2441, 2002.
- Hoffmeister PA, Madtes DK, Storer BE, et al：Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. Pediatr Blood Cancer **47**：594-606, 2006.
- Gore EM, Lawton CA, Ash RC, et al：Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys **36**：67-75, 1996.
- Kader HA, Khanna S, Hutchinson RM, et al：Pulmonary complications of bone marrow transplantation：the impact of variations in total body irradiation parameters. Clin Oncol（R Coll Radiol）**6**：96-101, 1994.

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

⑩ 消化器・肝臓

1．一般的な事項

1）症状

胸やけ・嚥下困難・慢性的な嘔気・腹痛・慢性下痢または便秘・腹部膨満感・体重減少。

2）診察・検査

- 腹部の聴診，触診。
- 一般血液生化学検査：末梢血血算，T-Bil，AST，ALT，LDH，γ-GTP，ALP。
- 必要に応じ輸血後肝炎検査（「Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」参照），頻回赤血球輸血例では血清フェリチン検査。

2．危険因子となる治療

- 腹部の手術。
- 30 Gy 以上の放射線照射（全脊髄，腹部，骨盤など），全身照射（total body irradiation：TBI）。
- 放射線治療にドキソルビシン，アクチノマイシンDが併用されている。
- 頻回の赤血球輸血。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- 放射線照射線量が 40 Gy 以上。
- 胃食道逆流症が併存する。
- 慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）（肝または消化管），肝中心静脈閉塞疾患（veno-occulusive disease：VOD）または類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction

syndrome：SOS）の既往がある，または併存している。

- 慢性肝炎が併存する。
- 赤血球総輸血量 40 単位または 100 mL/kg 以上の輸血歴，または赤血球輸血歴があり，治療終了後 1 年以上経過しても血清フェリチン 1,000 ng/mL 以上の場合。
- 肥満，過度の飲酒もリスク因子となる。

4．対応

1）治療終了時に「1．一般的な事項」の項目をチェック（輸血後感染症については「V．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン」参照）。

- 以後定期検診時には血液生化学検査を施行，肝障害を認めた場合は適宜凝固系（PT など）検査や原因特定のための検査を行う。
  - 肝障害が遷延する場合は腹部エコーのうえ消化器（肝臓）を専門とする医師に相談。
  - 輸血後感染症が判明した場合は消化器（肝臓）を専門とする医師に相談。

2）臨床症状出現時は早急に対応。

5．参考

多くの化学療法剤は治療中に急性の消化管粘膜障害，肝障害を起こすことが知られているが，通常それらは治療終了とともに回復し，上記のリスクが併存しない場合，晩期毒性が現れることは稀である。

（早川　晶）

◆参考文献◆

- Mahboubi S, Silber JH：Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer. European Radiology **7**：119-122, 1997.
- Goldsby R, et al：Survivors of childhood cancer have increased risk of gastrointestinal complocations later in life. Gastroenterology **140**：1464-1471.e1, 2011.
- Lowe M, Noll RB：Childhood cancer survival：A risk factor for GI disease. Gastroenterology **140**：1383-1386, 2011.

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

⓫ 腎・泌尿器

1．腎臓

1．一般的な事項

1）症状

血尿，蛋白尿，浮腫，易疲労感，吐き気，皮膚掻痒感，高血圧。

2）検査

血圧，血清 Na，K，Cl，Ca，P，Mg，BUN，Cr，尿酸，シスタチンC，検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣），尿 β_2 ミクログロブリン，尿 NAG。

2．危険因子となる治療・状態

1）化学療法

- アルキル化剤（イホスファミド），白金製剤（シスプラチン，カルボプラチン），メトトレキサートの使用，およびこれらの併用。
- 上記化学療法剤とアミノグリコシド，アムホテリシンBなどの併用。
- カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン，タクロリムス）。

2）放射線照射

- 腹部（腎臓を含む），全身照射（total body irradiation：TBI）

3）手術

・腎臓への腫瘍浸潤，腎切除，膀胱摘出，尿路変更術など。

4）造血細胞移植

5）その他

・がん発症前からの腎疾患。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

治療因子

・リスク因子にある化学療法と腹部放射線照射の両者を受けている。
・イホスファミド投与量 ≧ 45 g/m^2。
・シスプラチン投与量 ≧ 300 mg/m^2，カルボプラチン ≧ 1,200 mg/m^2。
・腎照射 ≧ 15 Gy，TBI ≧ 6 Gy（単回照射），TBI ≧ 12 Gy（分割照射）。
・高血圧・糖尿病の合併。
・治療開始時年齢が 5 歳未満。
・片腎。
・高尿酸血症。

4．対応

・BUN，Cr，尿酸，電解質（Na，K，Cl，Ca，Mg，P）シスタチンC。
・1年に1回の尿一般検査，尿 NAG，尿 β_2 ミクログロブリン，血圧測定。
・持続的電解質喪失が続く患者へ電解質補充。
・顕微鏡的血尿が認められ尿培養が陰性の患者や，高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の腎障害を呈する場合は腎臓を専門とする医師に相談する。
・アルブミン尿あるいは尿蛋白陽性例，高血圧合併例ではアンギオテンシン変換酵素阻害剤やアンギオテンシン受容体阻害剤の早期使用が腎機能の予後を改善させる可能性がある。

5．参考

腎機能が正常の 1/2（GFR < 60 mL/min/1.73 m^2，%GFR < 50%）になれば腎臓を専門とする医師に相談する。GFR については，18 歳以上は資料 ❽ を参照（表中，G1 ＋ 2〔白〕以外

が GFR ＜ 60 mL/min/1.73 m^2 に相当）。慢性腎臓病（CKD）の評価は GFR に蛋白尿（尿蛋白/Cr 比）を加味して行われる。18 歳未満では GFR 推算式は未確立で，血清シスタチンＣ値を参考にする（資料 ❾ を参照）。血清 Cr 値や血清シスタチンＣ値による小児の GFR 推算式は現在作成中である。

２．膀胱・尿管・尿道

１．一般的な事項

１）症状

血尿，尿意切迫感 / 頻尿，尿失禁 / 尿閉，排尿障害，夜間頻尿，排尿痛，遺尿。

２）検査

検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

２．危険因子となる治療

１）化学療法：アルキル化剤（シクロホスファミド，イホスファミドなど）

・出血性膀胱炎，膀胱線維症，尿意切迫，水腎症。

２）放射線照射：腰椎～仙尾部，骨盤部照射

・出血性膀胱炎，膀胱線維症，尿意切迫，水腎症，神経因性膀胱。

３）手術：骨盤部腫瘍に対する手術操作

・神経因性膀胱，尿失禁，尿路閉塞。

３．高リスク，スクリーニングが必要な場合

・骨盤への照射 ≧ 30 Gy，膀胱への全照射 ≧ 45 Gy，膀胱への部分照射 ≧ 60 Gy。
・膀胱切除（部分切除を含む）。
・脊髄近傍もしくは脊髄を圧迫する腫瘍。

4．対応

1）1年に1回の検尿一般（蛋白，糖，潜血，沈渣）。

2）顕微鏡的血尿が認められる患者（≧ 5赤血球 / 高倍視野が少なくとも2回以上認められる）には尿培養と腎臓と膀胱のエコーを行う。

3）以下の場合は泌尿器科医の診察が望ましい。

- 膀胱を切除（部分切除を含む）している。
- 排尿障害や肉眼的血尿の報告があった時には直ちに相談する。
- 照射野に膀胱を含む場合，アルキル化剤の投与歴があって顕微鏡的血尿が認められる場合は，慢性膀胱炎，膀胱癌の可能性も考慮する。

（早川 晶）

◆参考文献◆

- Jones DP, Spunt SL, Green D, et al：Renal late effects in patients treated for cancer in childhood：a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **51**：724-731, 2008.
- Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji AA, et al：Renal and hepatic concentrations of platinum：relationship to cisplatin time, dose, and nephrotoxicity. J Clin Oncol **3**：1251-1256, 1985.
- Stohr W, Paulides M, Bielack S, et al：Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients：a report from the late effects surveillance system. Pediatr Blood Cancer **48**：140-147, 2007.
- Skinner R, Pearson AD, English MW, et al：Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. Br J Cancer **77**：1677-1682, 1998.
- Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC：Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children：a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. Br J Cancer **82**：1636-1645, 2000.
- Cassady JR：Clinical radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**：1249-1256, 1995.
- Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, et al：Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation：the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. J Clin Oncol **14**：579-585, 1996.
- Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, et al：Renal failure in Wilms' tumor patients：a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Med Pediatr Oncol **26**：75-80, 1996.
- Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, et al：Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood：a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer **52**：439-446, 2009.
- Hale GA, Marina NM, Jones-Wallace D, et al：Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. J Pediatr Hematol Oncol **21**：115-122, 1999.
- Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al：The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**：1257-1280, 1995.

⓬ 妊孕性

1．一般的な事項

1）症状

- 男性：性欲減退，勃起不全，射精困難，無または乏精子症。
- 女性：無月経，月経不順，月経困難，性交痛，不妊。

2）問診・検査

- 男性：性欲，勃起，射精などの状況を問診。
- 女性：月経周期，基礎体温，妊娠分娩歴を問診。
- Tanner stage，精巣容積，血清 PRL，LH，FSH，テストステロン（男性），エストラジオール（女性），インヒビンB（男性，保険適用外検査），抗ミュラー管ホルモン（女性，保険適用外検査）。

2．危険因子となる治療

- 化学療法薬剤：アルキル化剤（シクロホスファミド，イホスファミド，ブスルファン等），白金製剤（シスプラチン，カルボプラチン）の使用。
- 放射線治療：腹部，骨盤，精巣，脊椎の下方部（腰椎，仙椎），全身照射（total body irradiation：TBI），視床下部下垂体を含む照射野（40 Gy 以上）。
- 手術：精巣・卵巣摘出，後腹膜リンパ節郭清，後腹膜腫瘍摘出，膀胱切除，前立腺切除，脊髄の手術，脊髄近傍の腫瘍摘出。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

- シクロホスファミド総投与量が 7.5 g/m^2 以上（男性）。

- イホスファミド総投与量が 60 g/m² 以上（男性）。
- 造血細胞移植前処置にアルキル化剤，TBI を用いた場合。
- 思春期以降の移植。
- 腹部照射（注：腹部や骨盤腔に照射を受けている場合，卵巣への化学療法の影響が増強されるため，総投与量が基準値以下でも注意を要する）。

4．対応

1）ホルモン補充療法

- 思春期前に治療を行った症例では二次性徴の進行に注意し，内分泌を専門とする医師（小児科医が望ましい）に相談し，適切な時期にホルモン補充療法を開始する。
- 思春期以降の例では，泌尿器科，婦人科への紹介。
- 若年女性で早期閉経が認められた場合，婦人科医に相談し，ホルモン補充療法を考慮する。

2）経験者が妊娠した場合

- 腹部，骨盤，下位脊椎，あるいは全身（TBI）への照射を受けた例では，流産や早産，低出生体重児の出産，分娩中に問題が生じるリスクが高まる。
- アントラサイクリン系薬剤投与を受けた例，上腹部や胸部に放射線照射を受けた例では，心機能障害のリスクが上昇し，妊娠や分娩で心臓への負担が増し問題が生じることがある。

※上記のような例は妊娠中，周産期を通じて，母体管理を行うことが望ましい。

5．参考

- 化学療法後の精子形成能は治療終了後，数年～ 10 年以上経過してから回復する場合もあり，継続的評価が必要である。
- 女性ではアルキル化剤投与量に比例して早発閉経のリスクが高くなる。
- シクロホスファミド，イホスファミドについて，女性では卵巣機能不全をきたす総投与量についてはっきりしたデータがない。
- 精巣照射では 6 Gy，もしくはそれ以上の線量を照射すると不妊となる。一般的に，ライディッヒ細胞は放射線により抵抗性が強いが，20 Gy 以上の照射を行うと機能しなくなる可能性がある。
- 放射線照射を受けた時の年齢や総線量が，卵巣機能不全発症に影響する。一般的に，総線量が同じならば低年齢であるほうが，思春期や若年成人よりも卵巣の損傷は少ない傾向にある。しかし，高用量であれば，年齢に関係なく，通常，卵巣機能不全を引き起こす。

- 後腹膜リンパ節郭清術や脊髄などの骨盤部の手術が神経に損傷を及ぼし，射精不能となることがある。また，前立腺や膀胱の摘出術は，勃起不全や射精困難をきたすことがある。
- 片側卵巣摘出では早発閉経の可能性がある。
- 精液検査：精液量，pH，精子濃度，精子運動率，精子正常形態率，抗精子抗体等を測定する。WHO（世界保健機構）では，精液検査の正常値（2010 年）を精液量 1.5 mL 以上，総精子数 3.9×10^7，精子濃度 1.5×10^7/mL 以上，運動率 40%以上，正常形態率 4 %以上，総運動精子数 1.56×10^7 以上としている。無精子症と診断された男性の中には，精路の通過障害による閉塞性無精子症や逆行性射精の場合があるため，注意を要する。
- 生殖補助医療：思春期以降の女性の場合，治療開始前に卵子保存を行うことが可能な場合がある。海外では，他の女性から卵子提供を受けたり，代理母出産の選択肢があるが，国内ではこうした医療に対する法的な問題が解決されていない。
- 抗ミュラー管ホルモン（保険適用外検査）：挙児希望の女性の卵巣機能評価手段の一つ。血清抗ミュラー管ホルモン値は年齢上昇とともに低下し，抗ミュラー管ホルモンの主たる産生源である前胞状卵胞の消失を反映すると考えられている。抗ミュラー管ホルモン低値の女性では，採卵数，受精卵数が有意に低下し，妊娠率も低下すると考えられている。
- 男性では治療開始前に精子保存を行った場合，これにより子供を得ることが可能となる。精液検査で無精子症，乏精子症と診断された場合，以下の方法で子供をもつことができる可能性がある。
  - 非配偶者間人工授精（artificial insemination by donor：AID）
  - 卵細胞質内精子注入法（intra cytoplasmic sperm injection：ICSI）
  - 精巣内精子採取術（testicular sperm extraction：TESE）
  - 顕微鏡下精巣内精子採取術（microdisection-TESE：MD-TESE）

（前田 尚子）

◆参考文献◆

- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al：High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. Cancer **91**：613-621, 2001.
- Williams D, Crofton PM, Vevitt G, et al：Does ifosfamide affect gonadal function？ Pediatr Blood Cancer **50**：347-351, 2008.
- Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al：Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab **91**：1723-1728, 2006.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al：Premature menopause in survivors of childhood cancer：A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst **98**：890-896, 2006.
- Green DM, Lange JM, Peabody EM, et al：Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor：A report from the National Wilms Tumor Long-Term Follow-Up Study. J Clin Oncol **28**：

2824-2830, 2010.
- Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, et al：Successful treatment of post chemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction：The Weill Cornell experience. J Clin Oncol **29**：1607-1611, 2011.
- van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders PM, et al：Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma：A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Grouped' Etude des Lymphomes de I'Adulte Cohort Study. J Clin Oncol **30**：291-299, 2012.

Ⅲ．臓器別・症状別フォローアップガイドライン

⓭ 二次がん

はじめに

二次がんは，最も重大で，累積発症率が時間とともに増大する晩期合併症の一つであり，致命的になり得ることから長期のフォローアップが重要である。特に二次がんリスクの高い患者に適切なスクリーニングを行うことで早期発見・早期治療を行っていくことが可能である。また小児がん経験者自身による正確な病気の理解と，自己管理能力を高めることが必要である。なお，ここでは良性の二次性腫瘍であっても二次がんと表現している。

１．一般的な事項

すべてのハイリスク患者は定期的な検診により早期発見・早期治療を行う。

２．危険因子となる治療

- 化学療法：アルキル化剤，エピポドフィロトキシン，アントラサイクリン系など。
- 放射線治療：がん遺伝子が関与している疾患，治療時年齢が低い，大量累積照射線量，放射線治療からの時間経過が長い，アルキル化剤やアクチノマイシンD，シスプラチンを併用した時。
- 造血細胞移植：前処置以前に原病に対して行ってきた治療，大量化学療法と放射線による移植前処置，慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD），免疫抑制剤の使用。
- 遺伝的素因：網膜芽細胞腫，神経線維腫症Ⅰ型，Li-Fraumeni 症候群など。

3．高リスク，スクリーニングが必要な場合

1）化学療法

- アルキル化剤（ブスルファン，カルムスチン，シクロホスファミド，イホスファミド，メルファラン，プロカルバジン，チオテパ，ダカルバジン，テモゾロミド）あるいは複数アルキル化剤の併用：薬剤投与 10 年以内に急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症のリスクがある。
- エトポシド：総投与量が 3,000 mg/m^2 以上または 1 週間に 1 ～ 2 回というような使用方法の場合は特に注意 → 薬剤投与から 5 年以内で急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症のリスクがある。
- アントラサイクリン系薬剤（ダウノルビシン，ドキソルビシン，エピルビシン，イダルビシン，ミトキサントロン）：薬剤投与 5 年以内に急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症のリスクがある。
- 白金製剤（カルボプラチン，シスプラチン）：薬剤投与 10 年以内に急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症のリスクがある。

2）放射線治療

- 全照射野（照射した部位または周辺）：照射した部位の皮膚（基底細胞癌・扁平上皮癌・悪性黒色腫），骨・軟部組織に発症する肉腫。二次性の固形腫瘍は治療終了後 5 年以上経過してから発症することが多い。
- 全脳照射：中枢神経系に二次性の良性あるいは悪性腫瘍が出現する。悪性度の高い神経膠腫は 40 Gy 以上でリスクが高まり，放射線治療 5 ～ 8 年後がピークである。髄膜腫は低線量でも生じ，10 ～ 20 年後でも発生する。線量が増えるにつれて二次がん発症リスクが高まる。
- 頭頸部への照射：甲状腺癌（30 Gy までの総線量）の発生を考慮する。
- 胸部への照射：乳癌（10 Gy 以上の総線量，含全身照射〔total body irradiation：TBI〕）の発生を考慮する。
- 腹部・骨盤・脊椎への照射（30 Gy 以上の総線量）：結腸・直腸癌，膀胱癌の発生を考慮する。

3）造血細胞移植

- TBI などの放射線照射，エトポシド，アントラサイクリン系薬剤，アルキル化剤を用いた化学療法によって急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発生が高まる。

- 若年（5歳以下）での移植，放射線照射，慢性GVHD，染色体脆弱性のあるFanconi貧血等の疾患，C型肝炎，HPV感染によって固形腫瘍（最も多い発生部位は，肝臓・口腔・甲状腺，子宮頸部，皮膚）の発生が高まる。
- 慢性GVHDや免疫抑制療法（ATGの使用）によってEBウイルス感染関連の移植後リンパ増殖疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder：PTLD）やリンパ腫および口腔内癌の発生が高まる。

4）遺伝的素因

- 網膜芽細胞腫，神経線維腫症Ⅰ型，Li-Fraumeni症候群の基礎疾患があるもの。
- 遺伝子変異に*p53*，*RB1*，*NF1*などがみられるもの。
- 家族歴の中に遺伝性がん症候群がある場合，各々に初発がんと発生しやすい二次がんがある。

4．対応

1）化学療法に対して

薬剤による急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群に対しては，薬剤使用後10年間は年に1回の末梢血液検査（血液像を含む）を行い，易疲労感・出血傾向・検査異常がある場合は骨髄検査を施行する。

2）放射線療法に対して

① 放射線照射した部位と周辺の診察（皮膚の診察・ほくろの観察）を行う。
② 骨痛がないか1年に1回は触診。異常あれば画像検査を考慮する。
③ 全脳照射を受けた場合は，1年に1回は神経学的評価を行い，治療終了時その後1～2年に1回頭部MRIにて腫瘍（二次性脳腫瘍），海綿状血管腫のチェックをすることが望ましい。
④ 頭痛・嘔吐などの頭蓋圧亢進症状が続く場合は，好発の時期ではなくても頭部MRIを考慮する。
⑤ 甲状腺癌は甲状腺の触診とエコー検査とサイログロブリンを1年に1回施行する。
⑥ 乳癌は，乳癌検診の施行。
- 10 Gy以上の胸部照射歴（TBIを含む）があるハイリスク例：25歳以降40歳までは胸部MRI撮影または乳腺超音波検査を推奨する。
- 全例：40歳以降はマンモグラフィーを1年に1回行うように努める。

⑦ 結腸・直腸癌は40歳以降に便潜血検査，1年に1回 → 陽性者は大腸内視鏡検査を行う。

COG（Children's Oncology Group）ガイドラインでは放射線治療が終わって 10 年後か 35 歳になったときのどちらか遅い方を選択して 5 年に 1 回。

⑧ 膀胱癌に関しては 1 年に 1 回の検尿を行う。

3）遺伝カウンセリング，精神的サポート

遺伝的背景がある場合は十分なサポートが必要。また基礎疾患があるものおよび二次がんの高リスク症例では不要な放射線検査は行わないようにし，エコーや MRI など代替手段を優先するよう配慮する。

4）二次がんのリスクを減らす指導

- がんの発症を促すような行動は避ける（例えば喫煙・過度の飲酒）。
- 規則正しい生活習慣や食生活（高脂肪・低繊維性の食生活を避ける）適度な運動。
- 日焼けを避ける工夫（日焼け止めクリーム）を行う。
- 最低限，推奨されている一般的な成人がん検診を積極的に受ける。
- ヒトパピローマウイルス（human papilloma virus：HPV）ワクチンによる子宮頸癌予防。

5．参考

1）悪性ではないが問題となる事項

- 骨軟骨性外骨腫：放射線治療（線量にかかわらず）で照射した部位で骨端軟骨が外側に突出した良性の隆起性骨腫瘤である。腫瘤は拡大傾向があり 10%の確率で骨の成熟完了後に悪性に変わる可能性を配慮して経過観察を行うとともにカウンセリングをする。
- 海綿状血管腫：放射線治療後に血管奇形の性格をもっている良性の病変が頭蓋内にできることがある。てんかん発作や出血症状を呈することがある。妊婦では特に注意。

2）治療歴の情報提示と，検診の計画，患者教育とカウンセリング，小児科以外の多様な成人診療科との連携が必要。

（瓜生 英子・石田 也寸志）

◆参考文献◆

- JPLSG 長期フォローアップ委員会 編“小児がん経験者の長期フォローアップ～集学的アプローチ”，日本医学館，2008.
- Olsen JH, Möller T, Anderson H, et al：Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst **101**：806-813, 2009.
- Oeffinger KC, Ford S, Moskowitz CS, et al：Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for a childhood cancer. JAMA **301**：404-414, 2009.
- Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al：Second neoplasms in survivors of childhood can-

cer：findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol **27**：2356-2362, 2009.
- Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, et al：Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. JAMA **305**：2311-2319, 2011.
- Ishida Y, Maeda M, Urayama KY, et al：Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols：a retrospective cohort study. Br J Haematol 2013.（in Press）

Ⅳ．心理・社会的
フォローアップガイドライン

Ⅳ．心理・社会的フォローアップガイドライン

❶ 精神・心理学的問題

１．抑うつ症状と行動上の問題

全般的には，小児がん経験者の生活は非常に良い状況であり，古典的な心理学的問題とされている抑うつや行動上の問題の発症は低い。逆に小児がん経験のない同世代と比較すると，むしろ肯定的な自己イメージを持っているとの報告もある。

しかし，脳腫瘍経験者は，抑うつ症状，器質性精神障害のリスクが高く，それによる入院率も高いため，疑われる症状が認められたら，精神科を専門とする医師に紹介する必要がある。

２．心的外傷後ストレス

小児がんの診断，治療の過程が心的外傷となる理由は明らかである。診断時の親の様子から，自分自身の生命に関わる緊急事態が生じたことを察し，繰り返される治療による副作用（嘔吐，倦怠感，脱毛など）や痛みを伴う処置が続き，入院や通院中に同じような治療を受けた友人達の再発や死に直面することも少なくないからである。また，治療終了後も，再発や晩期合併症のチェックのための検査や診察が続くことも，その都度不安をかき立てられることになる。また，晩期合併症の出現が，発達心理学的に自立の段階に入る頃となり，生活の制限や，人生の選択に影響を及ぼさざるを得ないこともあり得る。この時期ですら，同じ小児がん経験者の友人が再発や晩期合併症により亡くなるということは，決して稀なことではない。

心的外傷後ストレス障害（PTSD）の診断基準を**表１**に示す。心的外傷後ストレス症状（PTSS）とは，PTSD の中の 3 つの症状，すなわち，① 心的外傷的な出来事の再体験（フラッシュバックや悪夢など），② 心的外傷的な出来事に関連する場所や人に対する強い心理的なつらさとそれに伴う回避行動，③ 持続的な過覚醒症状（睡眠障害，集中困難，ささいな刺激への反応，過剰な共学反応など）である。小児がん経験者が実際に症状として呈するのは，PTSS の一部であるかもしれない。しかし，これらの症状により日常生活に支障をきたすと PTSD と診断される。思春期の小児がん経験者の PTSD 発症率は一般には低く，闘病経験のない同世代

表１　外傷後ストレス障害-Posttraumatic Stress Disorder-（DSM-Ⅳ）の診断基準

A　その人は，以下の２つがともに認められる外傷的な出来事に曝露されたことがある
１）実際にまたは危うく死ぬまたは重症を負うような出来事を，１度または数度，あるいは自分または他人の身体の保全に迫る危険を，その人が体験し，目撃し，または直面した ２）その人の反応は強い恐怖，無力感または戦慄に関するものである 注：子供の場合はむしろ，まとまりのないまたは興奮した行動によって表現されることがある
B　外傷的な出来事が，以下の１つ（またはそれ以上）の形で再体験され続けている
１）出来事の反復的，侵入的，かつ苦痛な想起で，それは心像，思考，または知覚を含む 注：小さい子供の場合，外傷の主題または側面を表現する遊びを繰り返すことがある ２）出来事についての反復的で苦痛な夢 注：子供の場合は，はっきりとした内容のない恐ろしい夢であることが多い ３）外傷的な出来事が再び起こっているかのように行動したり，感じたりする（その体験を再体験する感覚，錯覚，幻覚，および解離性フラッシュバックのエピソードを含む，また，覚醒時または中毒時に起こるものを含む） 注：小さい子供の場合，外傷特異的なことの再演が行われることがある ４）外傷的出来事の１つの側面を象徴し，または類似している内的または外的きっかけに曝露された場合に生じる，強い心理的苦痛 ５）外傷的出来事の１つの側面を象徴し，または類似している内的または外的きっかけに曝露された場合の生理学的反応性
C　以下の３つ（またはそれ以上）によって示される，（外傷以前には存在していなかった）外傷と関連した刺激の持続的回避と，全般的反応性の麻痺
１）外傷と関連した思考，感情，または会話を回避しようとする努力 ２）外傷を想起させる活動，場所または人物を避けようとする努力 ３）外傷の重要な側面の想起不能 ４）重要な活動への関心または参加の著しい減退 ５）他の人から孤立している，または疎遠になっているという感覚 ６）感情の範囲の縮小（例：愛の感情を持つことができない） ７）未来が短縮した感覚（例：仕事，結婚，子供，または正常な寿命を期待しない）
D　（外傷以前には存在していなかった）持続的な覚醒亢進状態で，以下の２つ（またはそれ以上）によって示される
１）入眠，または睡眠維持の困難 ２）いらだたしさまたは怒りの爆発 ３）集中困難 ４）過度の警戒心 ５）過剰な驚愕反応
E　障害（基準Ｂ，Ｃ，およびＤの症状）の持続期間が１か月以上
F　障害は，臨床上著しい苦痛，または社会的，職業的，または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている
▶該当すれば特定せよ 急性　症状の持続期間が３か月未満の場合 慢性　症状の持続期間が３か月以上の場合 ▶該当すれば特定せよ 発症遅延　症状の出現がストレス因子から少なくとも６か月の場合

（米国精神医学会 DSM-Ⅳより）

と比較しても差がないが，思春期の小児がん経験者の 50%がフラッシュバックを経験し，29%ががん治療やその後の状況を想起することで心理的反応が高まったと報告しているものもある。

PTSS は，小児がん経験者の発達を阻害する因子となり得る。例えば，がん治療を思い出すと不安が高まる人ならば，自分のがん経験について話したくないと思い，そのような機会がありそうな場所を避けるために，友人や異性との交流を避けてしまうかもしれない(回避行動)。また，自分の健康に不安を感じてしまうために，学校で十分に自分の力を発揮できないと心配になり，そのことばかり考え気持ちが落ち着かず，学習面に集中できなかったり，意に沿う結果が出なかったりする。若年成人の場合，不妊や身体的な晩期合併症を心配するため，異性との親しい関係や，将来の家族計画に対して消極的になることもある。認知的に，身体的に制限が加えられることで，自立の道が閉ざされることもある。このような状態にある小児がん経験者が，心的外傷後ストレスを背負っているのか否かの判断は難しい。

また，PTSS や PTSD は，経験者本人のみならず，両親や同胞にも同様にリスクが高い。しかし，表面的には問題なく生活しているためそのような症状があっても，周囲には伝わりにくい。一方，小児がんという経験は PTSS や PTSD のようにマイナスのものばかりではなく，最近明らかにされつつあるような疾患罹患後・治療後の心理的・人間的な成長（Post-traumatic growth）や家族の結びつきの強化のようなポジティブな要素も知られるようになってきた。

３．健康関連 QOL

最近の検討では，思春期や若年成人となった小児がん経験者の QOL は，闘病生活のない同世代と比較すると，身体的にはやや低いが，心理社会的には変わらないか，場合によっては良好であるとされている。小児がん経験者が苦痛と感じるのは，疲労感や痛みがあること，身体的な晩期合併症や二次がん発症に対する不安である。

一方，小児がん経験者の教育，就業などの到達度でも全般的には劣っていない。しかし，脳腫瘍，乳幼児期の白血病，メトトレキサートの髄注や全脳照射（特に 24 Gy 以上）を受けた小児がん経験者は，認知障害を引き起こす可能性があり，特別支援教育を必要とする場合もあり，就学前後に知能検査を行う必要がある。

４．社会性の発達への影響

小児がんに罹患し，治療を受けることは，学校や保育園・幼稚園などへの集団生活ができず，他者との交流を深めるという普通の生活から遠ざかることを強いているため，社会性の発達を阻害する危険因子となり得る。全般的に，小児がん経験者は闘病のない同世代と比べると，社会的に孤立すると感じていて，特に「親しい友人がいる」「友達の家に行く」などの同年代の子

どもが普通に行う行動も，半数以下の小児がん経験者はできていないと答えている。治療により身体的な能力が障害されている場合，社会的に挑戦すると感じるような行動にも消極的となりやすい。

脳腫瘍や中枢神経浸潤のある白血病の経験者は，特に社会性の発達が障害されやすい。社会生活能力や友人とのコミュニケーションの問題が生じやすく，社会から隔絶されているとの報告も多い。腫瘍自体と治療による認知能力の低下により，言語記憶，学習障害，注意力，衝動性のコントロール不良となりやすい。

5．フォローアップケアの重要性

以前に比べると，小児がんの診断時や治療中に病名や病態の告知はなされるようになった。しかし，彼らがどこまで理解をしているかの確認は難しい。また，初発年齢が乳幼児期であると，どの時点で彼らに説明を行うのかははっきりしていない。小児がん経験者は一般的には心理的変化を起こしたとしても，比較的症状は軽いことから，医療的なケアに影響を与える可能性のある心理社会的な問題を見落としやすい。

小児がんに罹患した子供達は，治癒した後も成長するため，発達に応じた幅広いフォローアップケアを必要とし，それは医学的および心理学的の両面から検討し，的確に評価する必要がある。

小児がん経験者が心理学的スクリーニングや介入を受けることには前向きな姿勢を示すものが多く，簡単な教育的介入をするだけでもフォローアップケアの重要性を認識し，自分に起こり得る医学的問題を理解するようになるといわれている。しかし，具体的にはどのような介入方法が良いのかはわかっていない。

また，小児がん経験者に対する簡便で包括的，心理社会的な検査を行うことが推奨されている。健康関連 QOL，PTSS，気分のつらさなどを評価することと同時に，教育，雇用，周囲の人々との関係など年齢相当の発達を遂げているかについて，具体的な質問を含む必要がある。

このような形で，小児がん経験者の心理的状況やそれぞれの小児がんの経験を知ることで，主治医（もしくは長期フォローアップ外来医）は最適で最も効果的な心理社会的ケアを提示できる。

6．資料

心理関連の検査項目を**表２～８**に示す。

表２　抑うつ

検査名	適応年齢	検査方法	概要
DSRSC	小学生～中学生	自記式	抑うつ傾向のスクリーニング
BDI-Ⅱ*	13 ～ 80 歳	自記式	抑うつ症状の重症度判定

*市販で購入可能もしくは，HP よりダウンロード可能。

（筆者作成）

表３　不安

検査名	適応年齢	検査方法	概要
STAIC	12 歳以上	自記式	子どもの不安を測定（特性不安のみ）
日本版 STAIC*	中学生以上	自記式	状態不安と特性不安の測定

*市販で購入可能もしくは，HP よりダウンロード可能。

（筆者作成）

表４　心的外傷ストレス症状

検査名	適応年齢	検査方法	概要
IES-R	成人	自記式	再体験，回避，覚醒亢進から構成
PTGI-J	12 歳～	自記式	心的外傷後の成長を測定

（筆者作成）

表５　健康関連 Quality of life（QOL）

検査名	適応年齢	検査方法	概要
PedsQL-generic（申込み要）	８～ 18 歳（本人用） ５～７歳（本人用） ２～ 18 歳（親用）	自記式 面接式 親記載	WHO の健康の定義の核となる３つの機能（身体・感情・社会）と，子どもの役割機能としての学校
PedsQL-cancer module（申込み要）	８～ 18 歳（本人用） ５～７歳（本人用） ２～ 18 歳（親用）	自記式 面接式 親記載	小児がん特有の症状に合わせて構成
SF-36	16 歳以上	自記式	身体機能，日常役割機能：身体，体の痛み，全体的健康，活力，社会生活機能 日常役割機能：精神，心の健康
SF-8	16 歳以上	自記式	SF-36 の短縮版

（筆者作成）

表６　ソーシャルサポート

検査名	適応年齢	検査方法	概要
SSQ-6 日本語版（申込み要）	12 歳以上	自記式	支えになっている人数と満足度

（筆者作成）

表７　自尊心

検査名	適応年齢	検査方法	概要
RSES 日本語版	12 歳以上	自記式	自尊感情（自尊心）を測定

（筆者作成）

表８　問題行動

検査名	適応年齢	検査方法	概要
SDQ 日本語版*	11 ～ 17 歳	自記式	情緒的，行動上の問題，過活動，友達関係，社会性の５つのスケールの合計得点と全般的な困難度
SDQ 日本語版*（親，教師用）	４～ 16 歳	親・教師記載	支えになっている人数と満足度

*市販で購入可能もしくは，HP よりダウンロード可能。

（筆者作成）

（栗山 貴久子）

◆参考文献◆

- Maggiolini A, Grassi R, Adamoli L, et al：Self-image of adolescent survivors of long-term childhood leukemia. J Pediatir Hematol Oncol **22**：417-421, 2000.
- Ross L, Johansen C, Dalton SO, et al：Psychiatric hospitalizations among survivors of cancer in childhood or adolescence. N Eng J Med **349**：650-657, 2003.
- Kazak A, Barakat L, Alderfer M, et al：Posttraumatic stress in survivors of childhood cancer and their mother：development and validation of the Impact of Traumatic Stressors Interview Schedule（ITSS）. J Clin Psychol Med Sett **8**：307-323, 2001.
- Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, et al：Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. Supp Care Cancer **10**：579-600, 2002.
- Mitby PA, Robinson LL, Whitton JA, et al：Utilization of special education services and education attainment among long-term survivors of childhood cancer. Cancer **97**：1115-1126, 2003.
- Vannatta K, Zeller M, Noll RB, et al：Social functioning of children surviving bone marrow transplantation. J Pediatr Psychol **23**：169-178, 1998.
- Holquist LA, Scott J. Treatment, age, and time-related predictors of behavioral outcome in pediatric brain tumor survivors. J Clin Psychol Med Sett **9**：315-321, 2002.
- Eoser C, Hill JJ, Blacklay A：Survivimg cancer：what does it mean for you？ An evaluation of a

clinic based intervention for survivors of childhood cancer. Psychooncology **9**：214-220, 2000.
- Emmons KM, Butterfield RM, Puleo E, et al：Smoking among participants in the childhood cancer survivors cohort：the Partnership for Health Study. J Clin Oncol **21**：189-196, 2003.
- Recklitis C, O' Leary T, Diller L：Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic. J Clin Oncol **21**：787-792, 2003.
- Kamibeppu K, Sato I, Honda M, et al：Mental healthamong young adults survivors of childhood cancer and their sibilings inoluding posttraumatic growth. J Cancer Surviv **4**：303-312, 2010.

❷ 社会的問題：保険，就職，結婚

1．保険

小児がん経験者は，将来二次がんを含む晩期合併症で入院する確率が高い（治療終了後の入院経験者は健常者の約 3 倍といわれる。ハートリンク共済調査）。そこで，入院保障の生命保険加入を真剣に検討しなければならない。

1）時期

- 社会人となり，本人名義での新規加入時。
- 以前の保険（特に学資保険など）の満期終了に伴う再契約時。
- 保護者付随の保障終了時。

2）保険の種類

- 年金型（積立貯金であり入院保障がないことが多い）。
- 保障型（車，車両事故，火災，災害，渡航時など）。
- 医療保障型：いわゆる入院・死亡保険の保障型。

3）注意事項

- 告知義務：基本的に保険加入時には必ず告知義務があるので「がん既往」については正しく告知しなければならない。違反加入者は請求時未払い対象者となる。
- 条件確認：加入時にはよく約款を読み，保険外交員の説明だけでなく本社にも条件を確認すること。
- がん不担保について（がんでの入院給付がないこと）。
- 悪性新生物の種類による加入の有無。
- 治療終了の定義，完治の定義の取り扱い。

・定期検診の取り扱い。
・治療終了後年数の取り扱い。

4）ハートリンク共済

小児がん経験者のための医療保障である。小児がん治療終了後 7 年経過した人で 12 歳から加入でき，がんでの入院給付がある。http://hartlink.net/

5）最近の傾向

最近では一部の保険会社でも「がん既往歴」があっても加入できる商品が出てきている（たとえば自治労共済，県民共済など）。

2．就職

小児がん治療の成績向上に伴い多くの小児がん経験者が社会で活躍中であるが，就職前の小児がん経験者はその既往歴が就職試験で不利にならないか不安に思うのも当然である。

しかし，厚生労働省指導にもあるが現在では偏見は少なく公平に選考する企業が多くなっている。

1）健康診断

・厚生労働省職業安定局より「採用選考時の健康診断について」という事務連絡の中で「雇入時の健康診断は適正配置・入職後の健康管理に役立てるために実施するものであって採用選考時に実施することを義務づけたものでなく，応募者の採否を決定するために実施するものではありません」と指導されている。
・厚労省石田班研究の分担研究のアンケート結果では，実際には健康診断提出は約 85%で求められるが，それは一般企業では採用後提出が約 50%で，公務員では面接時提出が約 70%である。既往歴の記載を求めるのは一般企業で約 20%，公務員は 90%以上である。

2）健康状態

一方，小児がん経験者は就職時，様々な健康状態の人々がいるので 3 分類した。

① 小児がん既往のみで現在は健常人と同様に就労できる経験者。
・一般の就労募集書類で応募する。
・しかし，既往歴記載が必要な場合は念のため主治医に「既往歴の完治及び通常業務支障なし」と書き添えてもらうことが勧められる。

② 障害者手帳のある経験者

- 障害者手帳のある人は障害者雇用枠での就職活動が可能である（しかし，将来のポスト，給与に限界があるといわれている）。
- ゆえに障害の程度と将来の希望を考慮しつつ，一般の就職活動と障害者雇用枠の両者を併用することも考慮すること。

③ 障害者手帳は交付されなくても体力的・気力的に就労できない経験者

- この群の就労が最も困難な状況のようである。就労についての相談に応じるなどの自立支援をしている支援団体も数少なく，今後この群の就労の場を確保していく就労支援が急務である。
- がんの子供を守る会「小児がん経験者自立支援助成事業」，厚生労働省事業「地域における若者自立支援ネットワーク整備事業」，NPO ハートリンクワーキングプロジェクト http://cchlwp.com/ などがある。

3．結婚

小児がん経験者の結婚率は低いという報告が散見されるが，現実には幸せな結婚生活を送っている小児がん経験者は大勢存在する。

結婚にあたっては，一生を共に歩む人への誠意として相手の人に「小児がん経験者」であることを話し，十分な理解を得ることが大切である。

（浅見 恵子，石田 也寸志）

◆参考文献◆

- Asami K, Ishida Y, Sakamoto N：Job descrimination against childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional survey. Padiatr Int **54**：663-668, 2012.
- Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, et al：Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL（SF-36）. Int J Hematol **93**：633-644, 2011.
- 石田也寸志，浅見恵子：小児がん経験者に対する社会的偏見の実態調査．日本小児科学会雑誌（in press），2013.

❸ 小児がん治療終了後の教育的問題

小児がん治療や晩期合併症は，小児がん経験者の学校教育上の問題に影響を与えることがある。治療のため長期欠席によって学業が遅れ，仲間との共通体験を持てないことから復学が困難となる場合がある。また治療の結果生じる体力低下や易疲労感，外見の変化，定期受診や合併症増悪による不定期の受診・入院なども復学後の学校生活に影響を与える。さらに治療の後遺症として生じる視力・聴力の低下，記憶や学習能力の低下が起こり得る。

以上のリスクや状況を考慮し，保護者と主治医は，学校関係者に十分な情報提供を行う必要がある。また，学校関係者は，保護者や病院関係者と連携しつつ，子供たちに対して注意深い観察と必要な支援を，適時行わなければならない。

１．教育上・学校生活上で問題が起こるリスクについて

リスク因子には下記のものがある。

- 診断時年齢が非常に低い。
- 長期入院や頻回の再入院。
- がんの診断がつく以前から学習能力に問題があった。
- がん治療によって体力が著しく低下した。
- がん治療が聴覚や視力に影響を及ぼした。
- がん治療によって身体的機能障害を負った。
- 中枢神経組織を含むがん治療を行った。

脳腫瘍や眼・耳を含んだ領域に発生する腫瘍，急性リンパ性白血病や非ホジキンリンパ腫といった中枢神経への治療を行う疾患では，リスクが高まる可能性がある。リスクを高める可能性のある治療は下記のようなものである。ただし，治療の内容によっては，すべての症例でリスクが高まるわけではない。

○ VP シャントが必要な水頭症を併発。

○ メトトレキサートの大量投与（静注）もしくは髄腔内投与（髄注と脳室内投与）。

○ シタラビンの大量投与（静注）。
○ 中枢神経に対する手術。
○ 中枢神経に対する放射線照射（24 Gy 以上，特に 6 歳以下での照射）：脳（頭蓋），耳～下顎を含む領域。
○ 全身照射。
○ 放射線療法と髄注の併用。
○ シスプラチンやカルボプラチンの使用（聴力の問題）。

2．教育上・学校生活上で問題が起こる場面

中枢神経系に影響を及ぼす治療を受けた小児がん経験者が直面する最も大きな問題は，認知機能の低下である。学習障害や社会適応・行動適応の困難，職業教育上の困難も発生する可能性がある。学習活動上問題となる場面は下記のようなものである。

・書字
・読字
・語彙
・計算
・集中力
・注意力の持続
・記憶
・処理能力（多数の段階を経て一つのことを完遂する能力）。
・計画
・分類整理
・問題解決
・生活技能

3．必要な検査

小児がん患者が前述の「教育上・学校生活上で問題が起こるリスクについて」に記載されたリスクのいずれかに該当する場合，まず，復学前に児童心理学の専門家（心理士など）による詳細な評価（心理学的検査）を行う。この検査によって，知能指数・発達指数，学校生活に必要な技術をどの程度獲得できているかについての評価（たとえば空間認知や数の認知，情報処理・問題解決能力など）の情報を得ることができる。得られた情報は，保護者を通じて学校側にも共有されることが望ましい（後述の復学懇談会を参照）。心理学的検査は，治療が終了し，長期フォローアップに移行した後も，定期的・継続的に行う。検査を行う時期としては，患者の

状態を考慮して行われるべきであるが，3学期中や学年末は一つの目安となる。3学期は，学級編成や担任の交代が考慮される時期でもあるので，この時期に検査を行って情報を得，学年末に学校との相談に利用するという方法もある。

４．教育上・学校生活上の問題への介入

１）復学支援・進学について

教育上・学校生活上の問題解消を円滑に進めるため，すべての小児がん患者に対して復学支援が行われるべきである。復学支援は，単に主治医と保護者と学級担任，院内学級教諭レベルで行うべきではない。復学支援は，病院と学校の組織的な連携であり，管理職も含めた学校組織全体で対応されるものである。また，必要に応じて教育委員会など行政の支援も受けられる。保護者および病院関係者（医師，看護師，MSW〔医療ソーシャルワーカー〕など）は，このような仕組みを理解して復学支援の進め方を検討するとよい。

さらに，復学支援は，入院早期から行うことが望ましい。保護者もしくは院内学級を管轄する学校を通じて，前籍のある学校へ連携を要請する。入院後の比較的早い時期（リスクが決定し，治療方針が確定した後）に，一度，保護者・病院側担当者（主治医と師長，担当看護師，保育士など)・前籍校の担任・管理職・養護教諭を交えた会議を開き，会議時点での情報提供・復学時期に関するおおまかな予想・提供された情報の取り扱い方・入院中の前籍校児童・生徒との交流などについて，共通理解を持っておく。情報提供に関しては，前籍校の担任のプライベートな訪問に頼るべきではない。保護者のみに伝達を依頼する方法もあるが，関係者を交えた公的な会議に勝るものはない。

疾患治療に関する方針や見通しは，治療が進む間に変化する場合もあるので，大きな方針変更に関しては保護者を通じて，随時，前籍校へ伝えてもらうようにする。合併症の発生で，復学時に学校設備の改修を依頼する必要がある場合は，予算要求の時期に合わせて早めに情報提供するとよい。学校の管理関係の情報は，院内学級教諭や院内学級を管轄する学校の管理職を通じて得ることができる。

退院が決まり，復学の時期がほぼ確定した頃に，再度復学支援について共通理解を深め，情報を共有する会議を行う。この会議は,「復学懇談会」,「支援会議」などと呼ばれる。出席者は初回と同じである。必ず，管理職に来院してもらうことが大事である。また養護教諭は，学校内での感染症発症など衛生・健康に関する情報を把握しているので，同席してもらっておくことが望ましい。この時期の会議では，復学時の患者の状態(体力・外見・合併症・実施されていれば心理学的検査の結果）について病院側から説明し，学校側と学校生活上の注意点や問題解消のための工夫について話し合う。設備改修を依頼した場合は，進捗も確認しておく。

進学に関しては，原則，小児がん経験者であることが阻害要因となることはない（平成 6 年 12 月 21 日 都道府県教育委員会教育長あて文部省初等中等教育局長通知「病気療養児の教育について」文初特二九四号）。進学にあたって保護者・学校側・進学先から支援を要請された時は，適宜，MSW 等専門職とも協議しながら情報提供・対応を行っていく。

2）日常の学習活動上の工夫

復学時の患者の状態（体力・外見・合併症・心理学的検査の結果）を考慮した上で，日常の学習活動上の工夫として以下のようなものが考えられる。

・教室での席を前の方にする。
・視力低下への対応（教科書の拡大コピーや拡大鏡の利用など）。
・書く作業をできる限り少なくする。
・授業の録音をして，復習に利用する。
・計算機を使用する。
・テストの方法に配慮する（時間延長，筆記でなく口頭で行うなど）。
・支援のための教師を配属する。
・算数・国語に関しては，特別支援学級で個別に学習させる。
・教室移動の時間を延長し，ゆっくり移動できるようにする。

通常学級に在籍していても，十分な特別支援教育が受けられるよう，配慮してもらう。適切な特別支援教育上の配慮を受けるためにも，定期的な心理学的検査の結果を情報提供していく必要性がある。特別支援教育に関する情報は下記のサイトを参照するとよい。

国立特別支援教育総合研究所（NISE）（http://www.nise.go.jp/）

※病弱教育支援冊子「病気の児童生徒への特別支援教育～病気の子どもの理解のために～」のダウンロードは下記から行う。

http://www.nise.go.jp/portal/elearn/shiryou/byoujyaku/supportbooklet.html

（山口〔中上〕悦子）

◆参考文献◆

- Gurney JG, Krull KR, Kadan-Lottick N, et al：Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol **27**：2390-2395, 2009.
- Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al：Childhood Cancer Survivor Study Steering Committee. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer **97**：1115-1126, 2003.
- Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, et al：Psychological status in childhood cancer survivors：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol **27**：2396-2404, 2009.

❹ 健康管理・健康教育

小児がん経験者のQOL向上のためには，健康的な生活習慣の習得は重要な要素である。健康的な生活習慣とは，適切な食事や運動，定期的な検診（歯科検診含む）の受診，過度の日光浴や飲酒の禁止，喫煙・薬物使用の禁止などが含まれる。保護者をはじめ医療者や福祉・教育関係者等小児がん経験者の支援者は，彼らが自らの健康に関心を寄せ，よい健康状態を維持することが晩期障害のリスクを低減させ，よりよい社会生活の基礎を作るということを理解できるよう支援する。

１．健康的な食生活へのアドバイス

よい食生活は，小児がん経験者にとって組織や臓器の治癒力を高め，いわゆる成人病の発症リスクを低減する。また，小児がん経験者は治療の影響で，高脂血症・高血糖・肥満傾向に陥りやすい。このような場合は栄養指導を受けさせて，家庭での食品の選び方・調理方法・指摘カロリーなどを，栄養士に指導してもらうとよい。一般的な食生活の指導としては，下記のようなアドバイスをするとよい。

- 全食物群からバランスよく食品を摂取する。
- 野菜や果物を十分に摂取する。
- 主食は，繊維が多く含まれる食物を多くとる(全粒粉のパン，玄米，雑穀米，全粒紛パスタ，シリアルなど)。
- 脂肪分の摂取をできるだけ抑えるため揚げ物を控え，できるだけ茹でる・焼くといった調理方法を選ぶ。
- タンパク質の摂取は，肉（牛や豚）の摂取量を減らし，魚・鶏肉または豆類に置き換える。肉を選ぶ場合は，ヒレなど脂肪分の少ないものを選ぶ。
- ポテトチップスのようなスナック類，チーズバーガーやピザなどのファストフード，高脂肪食物や揚げ物を極力避ける。
- 低脂肪の牛乳や乳製品を選ぶ。

・塩分を控える：漬け物，保存食品，燻製食品，塩漬けの食品など塩分の高い食品を控える。
・飲酒は適量をこころがける。毎日飲まない。

２．適切な運動のためのアドバイス

定期的かつ適度な運動は，体力と持久力を増し，ストレス解消と精神的慰安につながる。さらに疲労の予防にもなる。小児がん患者・経験者が運動の計画を立てる際，まず，患者・経験者自身に計画を評価させ，その後，具体的な実施方法について相談を受けるとよい。自己評価のポイントは下記である。

・現在の自分の体力と持久力を基準にして妥当だと思う目標を決めたかどうか。
・自分にとって安全なものかどうか。
・自分の生活様式に合い，時間的な問題も生じないか？
・特別な用具や防具を必要とするスポーツではないか？
・予算的に問題はないか？
・楽しんで続けられるか？

患者・経験者本人が立てた運動の計画が適切で実行可能である場合は，次に，下記のようにアドバイスするとよい。

・筋線維の損傷をまねかないよう，ゆっくりと始める。急激に運動強度を上げない。
・運動の前に十分にストレッチや準備運動を行い，ウォームアップする。
・運動後には，十分にクールダウンを行う。
・運動をしている間は正しい姿勢を保つ。
・運動は，痛みを感じるまでは行わず，疲れを感じるくらいまでにする。
・強化したい筋肉を意識し，それにあった運動を行う。
・同じ筋肉だけを使うのでなく，いろいろな筋肉や体の部分を動かすようにする。
・その運動に合った用具や靴を使用する。
・ジョギング，ランニング，エアロビクスダンスはアスファルトやコンクリートのような固い場所では行わない。
・運動量はゆっくりと上げる。毎日ではなく，週毎に少しずつ（10%以内で）上げていく。

The American Cancer Society Institute では体をよく動かす生活様式を勧めている。成人には少なくとも中程度の運動（きびきび歩く，自転車，掃除機をかける，庭いじりなど）を週 5 回以上，30 分以上，最大 45 分から 60 分までとされている。一度に 30 分以上の運動が無理な場合は，１回 10 分から 15 分程度に分けて運動するとよい。小児期，思春期，そして若年成人期の場合は，中程度からより強い運動（ランニング，エアロビクス，庭の手入れなど）を少なくとも週 5 日，60 分以上行うとよい，といわれている。特定の運動ができない場合は，生活の中

で運動できるように工夫する。

- 出勤や通学の際に，30 分以上歩くよう心がける。
- エレベーターではなく階段を使う。
- 座ったままの仕事であるならば，１時間に１回立ち上がってストレッチを行い，昼食や休憩時間には散歩をする。
- 自転車通勤やちょっとした買い物などの代わりに，ランニングをする。
- 毎日犬と早足で散歩する。
- テレビを見たり新聞を読む時は，室内自転車（エクササイズ用）やルームランナーで運動しながらにする。
- 友人と一緒に運動を楽しむ。
- スポーツチームに入る。

身体的合併症がある場合は，理学療法士や作業療法士のアドバイスを得ることも考慮する。

表１　フォローアップレベル別の指導ポイント

一般的健康管理群	１）学校・職場での健康診断受診の励行 ２）一般的な健康相談ができる，地域の“かかりつけ医”との連携
経過観察群	１）学校・職場での健康診断受診の励行 ２）一般的な健康相談ができる，地域の“かかりつけ医”との連携 ３）就学・進学時における問題について，学校関係者との懇談もしくは情報提供
標準的 フォローアップ群	１）学校・職場での健康診断受診の励行 ２）一般的な健康相談ができる，地域の“かかりつけ医”との連携 ３）就学・進学時における問題について，学校関係者との懇談もしくは情報提供 ４）成人期以降のフォローアップの必要性について指導
強化 フォローアップ群	１）学校・職場での健康診断受診の励行 ２）一般的な健康相談ができる，地域の“かかりつけ医”との連携 ３）就学・進学時における問題について，学校関係者との懇談もしくは情報提供 ４）成人期以降のフォローアップの必要性について指導 ５）歯科検診の指導 ６）日焼けを避ける指導 ７）生理痛，生理不順などに関する問診（思春期以降）
要介入群	１）長期フォローアップ外来および各種専門外来での定期的診療の必要性を指導 ２）就学・進学時における問題について，学校関係者との懇談もしくは情報提供 ３）成人期以降のフォローアップの必要性について指導 ４）歯科検診の指導 ５）日焼けを避ける指導 ６）生理痛，生理不順などに関する問診（思春期以降） ７）生活制限，活動制限に関する相談（“できること”の発見） ８）ソーシャルサポートの情報提供（MSW〔医療ソーシャルワーカー〕との連携）

（筆者作成）

３．喫煙・薬物に関する指導

受動喫煙も含め，喫煙は晩期合併症を増悪させるとともに，成人期のがん，その他の疾病の発症リスクも高める。家庭内に喫煙者がいる場合は，禁煙指導を推進する。患者・経験者本人には，受動喫煙も含め喫煙の危険性について十分説明し，喫煙しないよう指導を徹底する。薬物についても同様に，徹底した指導を行う。

４．全般的な健康管理上の指導のポイント

職場や地域の健診を受けるように推奨する。また，がん検診も積極的に受けるよう勧める。継続的な健康管理に関するフォローアップレベル別の指導のポイントは，**表１**の通りである。

（山口〔中上〕悦子）

◆参考文献◆

- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al：Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med **355**：1572-1582, 2006.
- Phillips-Salimi CR, Lommel K, Andrykowski MA：Physical and mental health status and health behaviors of childhood cancer survivors：findings from the 2009 BRFSS survey. Pediatr Blood Cancer **58**：964-970, 2012.
- Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al：Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort：a review of published findings. J Clin Oncol **27**：2339-2355, 2009.
- Green DM, Cox CL, Zhu L, et al：Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol **30**：246-255, 2012.
- Ness KK, Leisenring WM, Huang S, et al：Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer **115**：1984-1994, 2009.
- Kahalley LS, Robinson LA, Tyc VL, et al：Risk factors for smoking among adolescent survivors of childhood cancer：a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer **58**：428-434, 2011.
- Huang TT, Ness KK：Exercise interventions in children with cancer：a review. Int J Pediatr 2011：461512, 2011.
- Late Effects of Treatment for Childhood Cancer（PDQ®）National Cancer Institute http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/patient#Keypoint6
- Health Link -Long Term Follow-Up Program Resource Guide-Children Oncology Group http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUResourceGuide.pdf

❺ 易疲労に関する問題

易疲労は，小児がん治療中や治療後の日常生活で，患児が訴えることの多い症状の一つである。学習や就労の継続に関わる症状なので，原則的には，すべての小児がん治療を受けた患者に対して評価する。

易疲労の訴えがあった場合は，原因となる貧血，睡眠障害，栄養失調，心筋症，肺線維症，甲状腺機能低下症やそのほかの内分泌疾患の精査を行い，精神疾患や心理社会的問題とも鑑別する必要がある。

１．易疲労の危険因子と関連する晩期合併症

易疲労の危険因子としては，患者側因子として女性であることやうつ病，肥満状態が，また，社会的因子としては未就労がある。易疲労は晩期合併症の症状の一つとして生じる場合があり（**表１**），精査が必要である。

放射線照射（甲状腺機能低下，心肺機能低下），甲状腺切除術・放射線ヨードによる甲状腺治療・全身的な MIBG（メタヨードベンジルグアニジン）投与（甲状腺機能低下），造血細胞移植に伴う晩期合併症の症状として生じる場合がある。アルキル化剤・エピポドフィロトキシン・アントラサイクリン系薬剤の使用による，二次がんの徴候の一つとして現れることがある。また小児がん・小児がん治療後のストレス反応として，常に疲労感がつきまとい，体力低下を感じることがある。

２．対応

普段の問診から易疲労や睡眠の状態，好きなことに対する集中力，学習や就労の状況などを尋ね，スクリーニングする。易疲労症状が明確になった場合は，原因となる器質的疾患を検索し，原因となる晩期合併症・病態に対して治療を行う。たとえば，甲状腺機能低下症や中枢性下垂体機能低下症，成人の成長ホルモン分泌低下などが考えられる場合はホルモンの検査（TSH・FT4 など）を行い，低下があれば補充療法を行う。

表１　易疲労を起こす晩期合併症

易疲労を起こす晩期合併症	関連する治療	その他の症状や注意すべきリスク
甲状腺機能異常（低下症/亢進症）	・放射線照射（中枢神経下垂体に 40 Gy 以上，甲状腺に 20 Gy 以上） ・甲状腺切除術 ・放射線ヨードによる甲状腺治療 ・全身的な MIBG 投与	
心機能の異常	・アントラサイクリン系薬剤の使用 ・胸部（マントル照射野，縦郭，腋窩） ・脊椎（胸部あるいは“胸郭”部分） ・腹部 ・全身照射（TBI）	その他のリスク ・肥満や高血圧，高コレステロール，血中の中性脂肪高値，糖尿病およびこれらの家族歴　・早発閉経　・喫煙 ・体をあまり動かさない（座ったままが多い）生活　・高脂肪の食生活
肺線維症	・ブレオマイシン ・アントラサイクリン系薬剤 ・ACNU，MCNU　・胸部照射 ・全身照射（TBI）　・胸部や肺の手術 ・同種造血細胞移植	その他のリスク ・がん治療時年齢が低い ・肺感染症や喘息，その他の肺障害の病歴がある場合 ・喫煙者や受動喫煙
肝機能異常（輸血後肝炎含む）	・頻回な輸血歴 ・放射線照射（上腹部，全腹部，肝臓） ・メトトレキサート，メルカプトプリンの使用　・同種移植	その他のリスク ・摘出肝が大きかった　・過剰な飲酒 ・肝炎の既往歴 ・慢性 GVHD
成人の GH 分泌不全	・最終身長に達する前のがん治療。特に低年齢時の治療 ・放射線照射（全脳照射，眼あるいは眼窩，耳あるいは側頭下窩，上咽頭，全身照射） ・下垂体および下垂体周辺の手術	その他の症状 ・骨が細くなる，筋力低下，体脂肪増加，血中コレステロール値上昇など ・不安感，短気，憂鬱，やる気が起きないなど
腎機能障害（浮腫，貧血，高血圧）	・放射線照射（腎臓，腹部，全身照射） ・シスプラチン，カルボプラチン，メトトレキサート，イホスファミドの使用 ・アミノグリコシド，アムホテリシンなどの使用 ・シクロスポリンや FK-506　・腎切除（腎摘出）	その他のリスク ・高血圧，糖尿病，腎腫瘍 ・尿路疾患歴（頻回の尿路感染症，膀胱尿管逆流などの異常） ・膀胱切除（慢性的な尿路感染症やそのほかの腎臓障害発症リスクを高めるため）
機能的無脾症（感染症）	・脾摘出 ・脾臓への高用量照射（40 Gy） ・慢性 GVHD	発熱の有無にかかわらず，疲労感，筋肉痛，悪寒，頭痛，嘔吐，下痢，腹痛などが認められた場合，感染症を疑う必要がある
中枢性副腎機能不全）	・全脳照射 ・下垂体の切除術	その他の症状 ・虚弱，食欲不振，めまいなど
心理的問題・精神疾患	・小児がん治療全般 ・脳腫瘍の既往	その他の症状 ・不眠，不定愁訴などの身体症状 ・幻覚などの精神症状

MIBG：メタヨードベンジルグアニジン，GVHD：graft-versus-host disease（移植片対宿主病）

（筆者ら作成）

二次がん（二次性白血病）は，アルキル化剤では投与後 10 年，エピポドフィロトキシン，アントラサイクリン系薬剤では投与 5 年までは注意を要する。末梢血検査で異常があれば精査を進める。教育・言語発達，うつ病，不安神経症，PTSD（post-traumatic stress disorder），引きこもりなどの心理社会的問題に対する評価も，1 年に 1 回をめやすに行うことが望ましい。

（瓜生 英子，山口〔中上〕悦子）

◆参考文献◆

- Nagai A, Zou N, Kubota M, et al：Fatigue in survivors of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemia in Japan. Pediatr Int **54**：272-276, 2012.
- Clanton NR, Klosky JL, Li C, et al：Fatigue, vitality, sleep, and neurocognitive functioning in adult survivors of childhood Cancer：A report from the childhood cancer survivor study. Cancer：2011.
- Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP, et al：Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer：a report from the childhood cancer survivor study（CCSS）. Sleep **31**：271-281, 2008.
- Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voute PA, et al：No excess fatigue in young adult survivors of childhood cancer. Eur J Cancer **39**：204-214, 2003.

Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）
フォローアップガイドライン

Ⅴ．輸血（血液製剤を含む）フォローアップガイドライン

緒　言

輸血による副作用・合併症には溶血性輸血副作用，アナフィラキシー，細菌汚染血輸血による菌血症・エンドトキシンショック，播種性血管内凝固，循環不全，輸血関連急性肺障害（TRALI）などの急性型と，輸血後肝炎や後天性免疫不全症候群（AIDS）などの感染症，輸血による鉄過剰により鉄沈着がおこす臓器障害などの遅発型のものがある。小児がん経験者における晩期合併症として問題になるのは遅発型副作用・合併症である。

１．輸血による感染症

輸血または血液製剤の中に混入したウイルスにより，感染症が起こることがある。その感染が急性の反応を起こす場合と慢性的にあるいは遅発的に症状を現すことがある。遅発的な感染症を起こす代表的なウイルスにＢ型肝炎ウイルス（HBV），Ｃ型肝炎ウイルス（HCV），後天性免疫不全ウイルス（HIV），ヒトＴリンパ球向性ウイルスⅠ型（HTLV-1）などがある。

輸血後肝炎は，早ければ輸血後２～３か月以内に発症することがあるが，必ずしも症状を呈さないことがある。HIV 感染は，感染後２～８週で一部の感染者では，抗体の出現の前に一過性の感冒様症状が現れることがある。しかし多くは無症候性に経過する。

１）輸血または血液製剤の投与を受けたことがある場合の対応

（１）最終輸血または血液製剤投与から３～４か月後[*1]に，HBV-DNA（またはHBs-Ag，HBs-Ab，HBc-Ab）および HCV-RNA（または HCV コア抗原または HCV-Ab〔第二世代抗体ないし，第三世代抗体〕または HCV コア抗体）を行う（**図１**）。また，HIV 抗体，HTLV 抗体検査を推奨する。

[*1] HBV-DNA：感染後 55 ～ 80 日で検出可能
HBs-Ag：感染後 80 ～ 100 日で検出可能
HCV-RNA：感染後１～２週間で検出可能

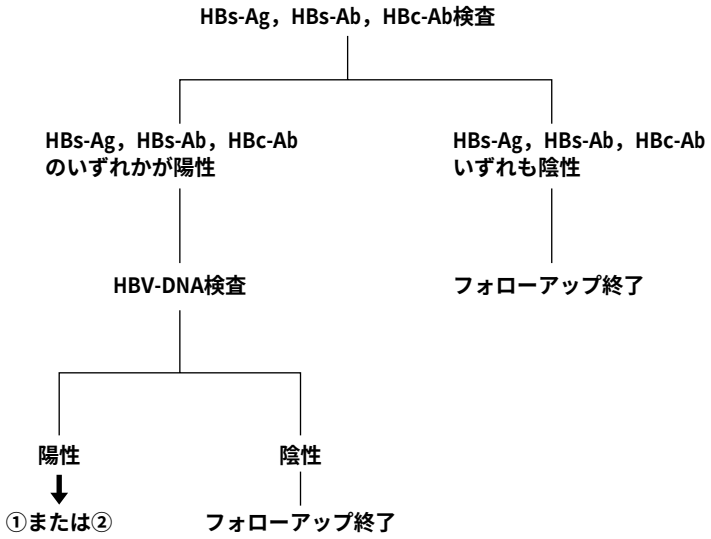


図１　HBV

① 肝臓を専門とする医師にコンサルトすることが望ましい
② 肝生検，インターフェロンおよびエンテカビルによる治療（肝臓を専門とする医師にコンサルトすることが望ましい）

（筆者作成）

（２）1993 年以前に[*2]輸血または血液製剤投与を受けた場合は必ず HCV 抗体検査（第二世代抗体ないし，第三世代抗体または HCV コア抗体）を行う（**図２**）。

[*2]日本赤十字社では 1992 年 2 月以降は第二世代 HCV 抗体検査を導入したため，それ以前に輸血または血液製剤投与を受けた場合が該当する。しかし，当時は日本赤十字社からの供給ではなく周囲のドナーから輸血を受けている場合もあるので，1993 年以前に輸血または血液製剤投与を受けた場合は注意を喚起することとした。

（３）輸血以前に陰性であること[*3]がわかっていて，HBV または HCV 陽性が判明した場合は，院内の輸血部に報告の上，日本赤十字社へ遡及調査依頼書を提出。生物由来製品への健康被害届も提出。

[*3]治療前にできるだけ，HBs-Ag，HBs-Ab，HBc-Ab，HCV-Ab，HIV 抗体，HTLV 抗体検査を行っておく。

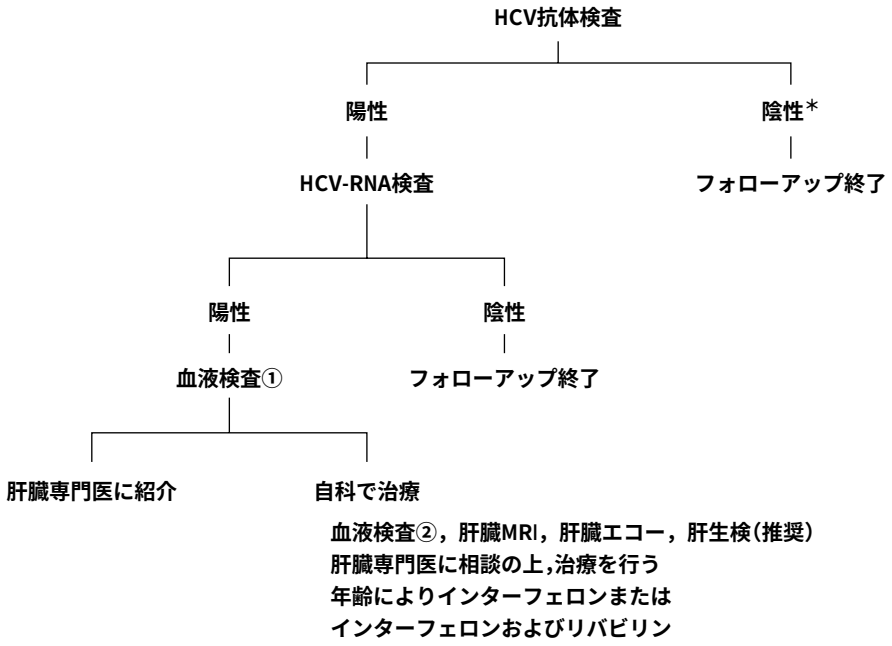


図２　HCV

*まれに HCV-RNA 陽性者あり。臨床経過によって総合的な判断で HCV-RNA 検査を行う。
① HCV-RNA 定量，ALT，AST，総ビリルビン，プロトロンビン時間，AFP
② HCV 遺伝子型，直接・間接ビリルビン，γ-GTP，肝線維化マーカー（P-Ⅲ-P，ヒアルロン酸，Ⅳ型コラーゲン），総蛋白，蛋白分画，ヘパプラスチンテスト，AFP

（筆者作成）

院内に相談される医師がいない場合は，済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓グループ（代表：藤澤知雄先生 E-mail：t_fujisawa@tobu.saiseikai.or.jp）が，相談に応じてくださいます。

連絡先：済生会横浜市東部病院こどもセンター
肝臓グループ：藤澤知雄先生，乾あやの先生，十河剛先生
住所：神奈川県横浜市鶴見区下末吉 3-6-1
電話番号：045-576-3000/FAX 番号：045-576-3525

「１．輸血による感染症」における解説の内容は，血液製剤等に係わる遡及調査ガイドライン，厚生労働省医薬食品局長通知平成 16 年 8 月 15 日（平成 20 年 12 月 26 日一部改正）を参考にした。

２．輸血による鉄過剰症

総赤血球輸血量 20 単位（小児の場合はヒト赤血球濃厚液 50 mL/kg）以上および血清フェリチン値 500 ng/mL 以上は，鉄過剰と診断し，２か月以上にわたり血清フェリチン値が 1,000 ng/mL であり，総赤血球輸血量 40 単位（小児の場合はヒト赤血球濃厚液 100 mL/kg）以上の場合は，鉄キレート療法を開始するとした輸血後鉄過剰症の診療ガイド(「厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究」研究代表者：小澤敬也先生による）が策定された。

定期的な輸血がなくなった場合は，治療終了後１年以内に徐々に血清フェリチンが低下していくが，１年以上しても血清フェリチン値が 1,000 ng/mL 以上であり，輸血と無関係に血清フェリチン値が上昇する理由がない場合は，鉄キレート療法を考慮する。

（１）総赤血球量 40 単位以上（１単位 200 mL 由来）またはヒト赤血球濃厚液 100 mL/kg 以上の輸血または治療終了後１年経過しても血清フェリチン値が 1,000 ng/mL 以上の場合

① 血液生化学（トランスアミナーゼなど），肝線維化マーカー，肝臓 MRI。

② 心エコー，（心臓 MRI：施行，評価が可能な場合）。

③ 尿糖，血糖，HbA1c，（必要に応じ OGTT）。

① で異常を認める時は，肝臓を専門とする医師に相談。

② で異常を認める時は，循環器を専門とする医師に相談。

③ で異常を認める時は，内分泌を専門とする医師に相談。

（２）総赤血球輸血量 20 単位以上またはヒト赤血球濃厚液 50 mL/kg 以上，または血清フェリチン値 500 ng/mL 以上の場合は，血清フェリチンが正常化するまで，定期的に検査する。

（前田 美穂）

◆参考文献◆

- 血液製剤等に係わる遡及調査ガイドライン．厚生労働省医薬食品局長通知 平成 16 年 8 月 15 日（平成 20 年 12 月 26 日一部改正）.
- 輸血後鉄過剰症の診療ガイド．厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業(平成 20 年度)研究代表者：小澤敬也.

Ⅵ．予防接種ガイドライン

Ⅵ．予防接種ガイドライン

小児がん患者（長期フォローアップ対象の小児がん経験者を含む）に対するワクチン接種

１．背　景

小児がん患者および小児がん経験者では，治療中および治療後一定期間，原疾患や治療（化学療法，造血細胞移植）に伴う免疫不全を呈するため，感染症に対する予防対策が生活上の重要な課題となる。小児がん患者における麻疹，水痘の重症化はよく知られた事実であり，これらの疾患に対する予防接種などの対策が適切に実践されなければならない。さらに，造血細胞移植後のウイルス抗体価の消失は，しばしば経験されることであるが，化学療法後においても，ワクチンによる免疫獲得者での早期の抗体価の減衰（secondary vaccine failure：SVF）が報告されており，小児がん患者に対する化学療法後の SVF 対策が必要である。

わが国では，予防接種ガイドライン等検討委員会や日本造血細胞移植学会から小児がん患者に対するワクチンガイドラインが示されているが，化学療法後の小児がん患者を対象とした実践的なガイドラインがなく，全国の小児がん診療施設で経験的な診療が行われている状況である。

日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）長期フォローアップ委員会では，新しい報告やガイドラインを検討し，現時点でのコンセンサスとしての「予防接種ガイド」を提示する。

２．感受性者（ワクチン対象者）の判定

感受性者の判定に関する国内で公表されているガイドラインとして，① 日本造血細胞移植学会「造血細胞移植ガイドライン / 予防接種」，② 日本環境感染学会「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」の二つがある。日本環境感染学会ガイドラインは，「造血細胞移植ガイドライン」や施設単位で設けている基準に比較し，対象を広くとる基準になっているが，偽陰性者を最小化するという目的に適う基準であると考えられる。

JPLSG 長期フォローアップ委員会では，日本環境感染学会「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」に示された感受性者の判定基準を推奨する。ただし，同ガイドラインでは，予

表　ワクチン対象基準

測定方法	麻疹	風疹	ムンプス	水痘
HI	－	32 倍未満	－	－
NT	8 倍未満	－	－	－
PA	256 倍未満	－	－	－
ELISA-IgG	16.0 未満	8.0 未満	（－）および（±）	陰性
IAHA	－	－	－	8 倍未満

HI：赤血球凝集抑制試験，NT：中和試験，PA：ゼラチン粒子凝集法，ELISA：酵素免疫測定法，IAHA：免疫付着赤血球凝集法

（日本環境感染学会：院内感染対策としてのワクチンガイドラインより引用）

防接種歴や抗体価により，2 回接種を考慮するフローチャートを提示しているが，小児がん患者・経験者ではこのチャートは採用せず，ワクチン接種 4 週間後に抗体上昇を確認する目的で抗体価測定を行い，接種後もワクチン対象基準を満たす場合は，追加接種を行うことを推奨する。

以下に日本環境感染学会ガイドラインに示されたワクチン対象基準を示す(**表**)。判定は，血液製剤や化学療法による免疫抑制の影響がなくなる化学療法終了後おおよそ 6 か月をめやすに行うことを推奨する。

尚，日本環境感染学会ガイドラインは，平成 26 年 2 月に改訂が予定されており，改定後は，新ガイドラインを参考にすることが望ましい。

３．ワクチン接種基準

予防接種ガイドライン等検討委員会からの「予防接種ガイドライン」では，悪性腫瘍患者に対するワクチン接種について以下のように示されている。

「日本小児血液学会の見解(平成 15 年 3 月)によれば，原則として，完全寛解期に入って，細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う。維持療法中でも必要性の高い麻疹，水痘等については，積極的に免疫能チェックを実施し，タイミングをみて接種を行う」。

しかし，免疫能の回復についての具体的な評価指標は示されていない。

JPLSG 長期フォローアップ委員会では，接種時期に関する指標として，以下の基準を提案する。

① すべての抗がん化学療法終了後 6 か月が経過していること。または，造血細胞移植後 12 か月が経過し，免疫抑制剤中止後 6 か月が経過していること。

② 末梢血リンパ球の CD4/8 比が 1 以上であること。ただし，CD4/8 比が長期（1 年程度）に

わたって基準を満たさない例では，CD4 数 500/μL 以上で接種を考慮してもよい。

③ PHA 刺激によるリンパ球幼若化反応が正常化していること。

④ ガンマグロブリン補充療法を行わずに，血清 IgG 値が年齢標準値を維持していること。ガンマグロブリン補充療法を受けた場合は，生ワクチンの接種は 3 か月間行わない。200 mg/kg 以上のガンマグロブリン大量療法を受けた場合は，生ワクチンの接種は 6 か月間行わない。

⑤ DPT ワクチンなどの不活化ワクチンについては，上記 ① ～ ④ の基準を満たしていなくても接種することは可能である。ただし，十分な免疫反応が得られない場合があるので，接種後の抗体価測定が望ましい。

⑥ インフルエンザワクチンについては，新型インフルエンザワクチン，季節性インフルエンザワクチンとも，治療中，治療後であっても接種することは可能であるが，全身状態，合併症の程度などを勘案して接種の判断を行う。

インフルエンザワクチンに関しては，以下の基準も参考になる。

厚生労働省から示された「新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準」の，「(付則) ワクチンの接種対象者とはならない者」の項に“下記に該当する場合は予防接種ができないか，予防接種により免疫をつけることができないためワクチンの接種対象とはならない”と記載されている。

① インフルエンザワクチン剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

② 全身状態が著しく不良でワクチン接種が困難な者

③ 免疫不全状態でワクチン接種の効果が期待できない者

④ 骨髄移植後 6 か月以内の者

⑤ リツキシマブ，ボルテゾミブ，プリンアナログ(6 メルカプトプリン，リン酸フルダラビン，ミコフェノール酸モフェチルなど)，プレドニゾロン≧ 20 ～ 30mg/ 日などの投与を受けている者

これらの記載を参考に接種の判断を行うべきである。

４．緊急予防接種・発症予防対策

① 麻疹：麻疹患者との接触があった場合，接触後 6 日以内にガンマグロブリン 20 ～ 50 mg/kg 投与することにより，発症阻止または軽症化が期待できる。

② 水痘：水痘患者との接触があった場合，接触後 72 時間以内にガンマグロブリン製剤投与(水痘抗体価の高いロットを使用) 100 ～ 150 mg/kg，または水痘ワクチン緊急接種（ワクチン接種基準を満たす場合）により，発症の防止，症状の軽症化が期待できる。また，家族内感

染での発症予防に関して，予想発症日の 1 週間前から アシクロビルを予防内服(40 mg/kg/日，7 日間)することにより症状を抑え，かつ免疫反応を獲得することが報告されている。ただし，予想発症日から約 2 か月後に水痘帯状疱疹ウイルス抗体の有無を確認しておく必要がある。その結果にて抗体獲得がない場合，ワクチン接種基準を満たす患者・経験者では水痘ワクチン接種の適応となる。

③ インフルエンザ：適切に吸入投与できると判断される場合は，ザナミビル水和物（リレンザ®）1 日 1 回 10 mg 吸入（10 日間）の予防投与を行うことが可能である。

5．新しく導入されたワクチンについて

① インフルエンザ桿菌 b 型ワクチン(Hib)：5 歳未満児であれば，免疫能回復後に接種可能（1 歳以上 5 歳未満では，1 回のみの接種)。

② 小児用肺炎球菌ワクチン（PCV）：10 歳未満児であれば，免疫能回復後に接種可能（1 歳以上 2 歳未満では，60 日以上の間隔をあけて 2 回接種，2 歳以上 10 歳未満では，1 回のみの接種)。

③ 子宮頸癌ワクチン：免疫能回復後に接種可能（3 回接種)。思春期前の接種が望まれるが，2013 年 9 月時点では，積極的推奨をしないことになっており，今後の社会的な動向を見て判断すべきである。

6．備　考

ワクチンの製剤，接種方法，副反応と救済措置，関連法規等については，予防接種ガイドライン等検討委員会による「予防接種ガイドライン」等を参照。

（堀 浩樹）

◆参考文献◆

- Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, et al：Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. J Pediatr **146**：654-661, 2005.
- Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al：Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. Pediatrics **109**：e91, 2002.
- van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM,et al：Loss of antibodies and response to(re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia：a systematic review. Leukemia **20**：1717-1722, 2006.
- Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al：Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia **44**：635-642, 2007.
- Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al：Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoie-

tic stem cell transplantation. Clin Infect Dis **44**：625-634, 2007.
- Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, et al：Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster therapy. J Pediatr **127**：68-75, 1995.
- Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al：Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. Cancer **101**：635-641, 2004.
- Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, et al：Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. Scand J Infect Dis **35**：851-857, 2003.
- Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, et al：Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. Blood, Jul 15 **84**：657-663, 1994.
- Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al：Prophylaxis or modification of varicella by oral acyclovir after household exposure. Arch Dis Child **70**：451-452, 1994.
- 造血細胞移植学会．造血細胞移植ガイドライン　予防接種.
  http://www.jshct.com/guideline/pdf/2008yobousesshu.pdf
- 日本環境感染学会．院内感染対策としてのワクチンガイドライン.
  http://www.kankyokansen.org/modules/publication/index.php?content_id＝4
- 予防接種ガイドライン等検討委員会（厚生労働省）．予防接種ガイドライン.
  http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/guideline/1.html

資　料

❶ **身長・体重曲線**

・横断的標準身長・体重曲線 男子（0 ～ 18 歳）2000 年度版 ……318

・横断的標準身長・体重曲線 女子（0 ～ 18 歳）2000 年度版 ……319

❷ **性別・年齢別・身長別肥満度の算出** ……**320**

❸ **性別・身長別肥満度の算出** ……**321**

❹ **肥満度判定曲線**

・幼児用　肥満度判定曲線・男（身長 70 ～ 120cm）……322

・学童用　肥満度判定曲線・男（身長 101 ～ 184cm）……323

・幼児用　肥満度判定曲線・女（身長 70 ～ 120cm）……324

・学童用　肥満度判定曲線・女（身長 101 ～ 171cm）……325

❺ **日本人小児の BMI パーセンタイル曲線** ……**326**

❻ **思春期の Tanner 分類** ……**327**

❼ **血中テストステロン，エストラジオールの経年齢的変化** ……**329**

❽ **eGFR 男女・年齢別早見表** ……**330**

❾ **小児血清シスタチンC基準値** ……**332**

❿ **成人における血圧値の分類** ……**332**

⓫ **健診用の高血圧基準** ……**333**

⓬ **アントラサイクリン換算表** ……**333**

⓭ **抗がん剤の略語一覧** ……**334**

⓮ **COG ガイドラインの要約**

1．全ての治療に共通の問題 ……335

2．化学療法に関連する晩期合併症 ……337

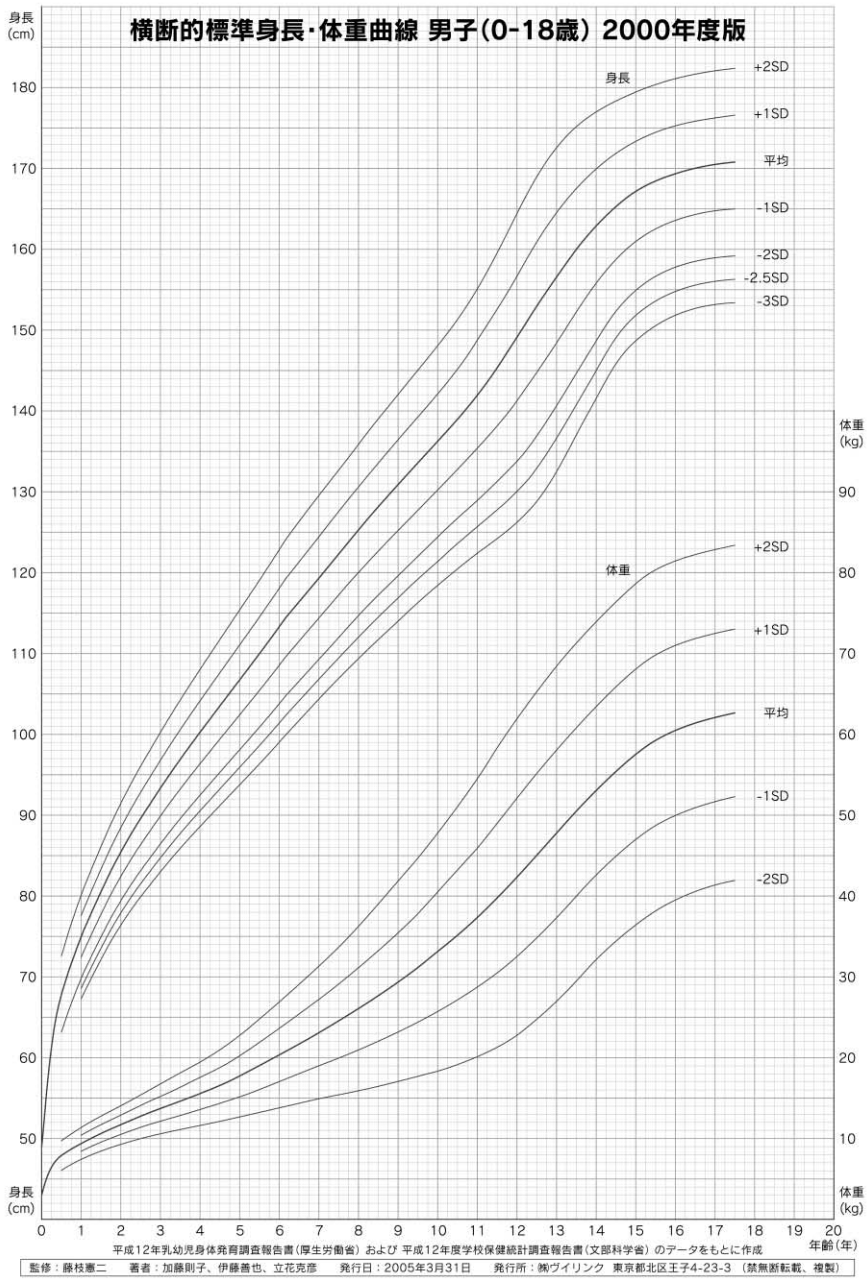
3．放射線治療に関連する晩期合併症 ……340

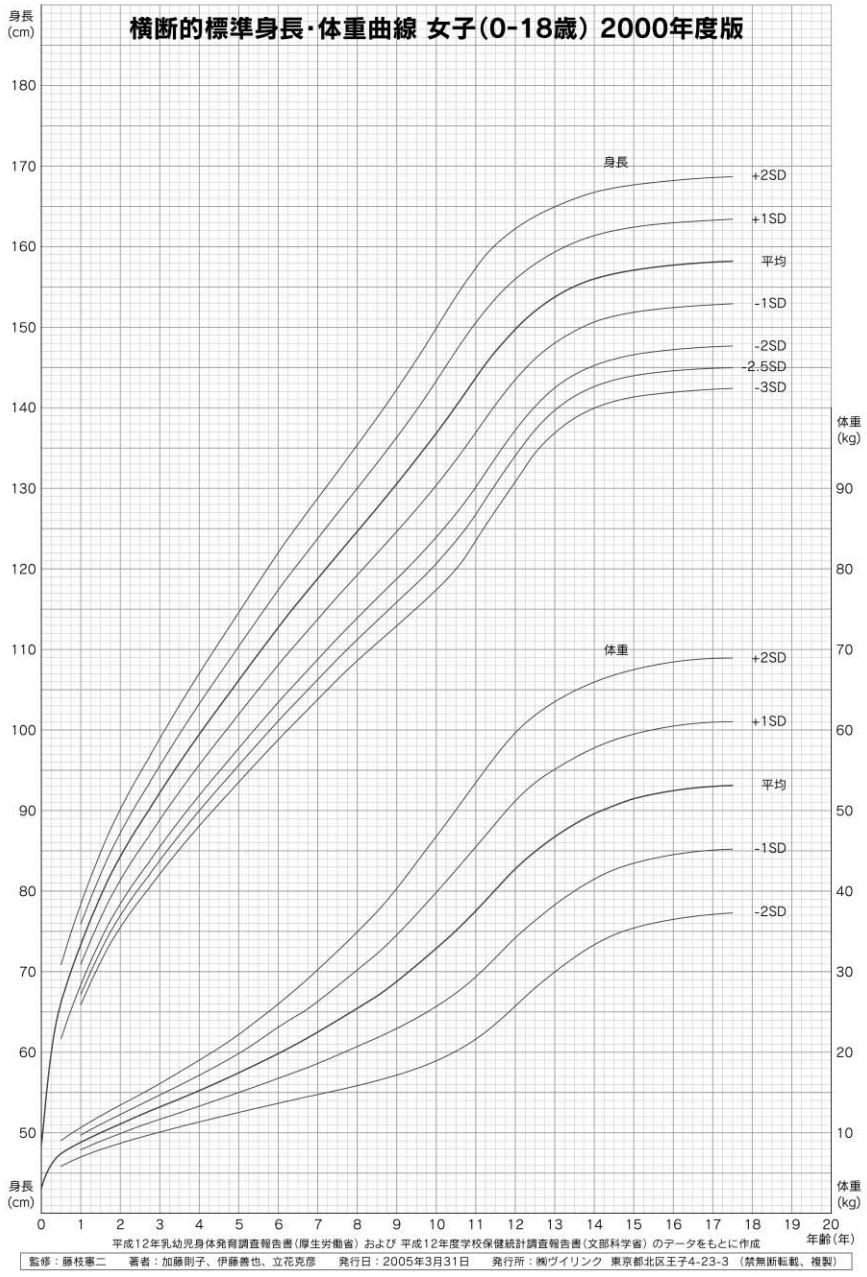
4．造血細胞移植に関連する晩期合併症 ……344

5．手術に関連する晩期合併症 ……346

6．がんスクリーニングガイドライン ……349

❶ 身長・体重曲線


横断的標準身長・体重曲線 男子(0-18歳) 2000年度版
身長 (cm)
体重 (kg)
身長
体重
+2SD
+1SD
平均
-1SD
-2SD
-2.5SD
-3SD
年齢(年)
平成12年乳幼児身体発育調査報告書(厚生労働省) および 平成12年度学校保健統計調査報告書(文部科学省) のデータをもとに作成
監修：藤枝憲二　著者：加藤則子、伊藤善也、立花克彦　発行日：2005年3月31日　発行所：㈱ヴイリンク　東京都北区王子4-23-3　(禁無断転載、複製)


横断的標準身長・体重曲線 女子(0-18歳) 2000年度版
身長 (cm)
体重 (kg)
身長
+2SD
+1SD
平均
-1SD
-2SD
-2.5SD
-3SD
体重
+2SD
+1SD
平均
-1SD
-2SD
年齢(年)
平成12年乳幼児身体発育調査報告書(厚生労働省) および 平成12年度学校保健統計調査報告書(文部科学省) のデータをもとに作成
監修：藤枝憲二　著者：加藤則子、伊藤善也、立花克彦　発行日：2005年3月31日　発行所：㈱ヴイリンク　東京都北区王子4-23-3　(禁無断転載、複製)

❷ 性別・年齢別・身長別肥満度の算出

表に掲げた性別・年齢別の定数ａ，ｂを用いて標準体重を算出する。

性別・年齢別・身長別標準体重（kg）＝ａ×実測身長（cm）－ｂ

次に，実測体重に相当する肥満度を計算する。

肥満度＝（実測体重－標準体重）÷標準体重× 100（%）

表　性別・年齢別・身長別肥満度の算出のための定数ａ，ｂ

係数 ＼ 年齢	男		女	
	a	b	a	b
5	0.386	23.699	0.377	22.750
6	0.461	32.382	0.458	32.079
7	0.513	38.878	0.508	38.367
8	0.592	48.804	0.561	45.006
9	0.687	61.390	0.652	56.992
10	0.752	70.461	0.730	68.091
11	0.782	75.106	0.803	78.846
12	0.783	75.642	0.796	76.934
13	0.815	81.348	0.655	54.234
14	0.832	83.695	0.594	43.264
15	0.766	70.989	0.560	37.002
16	0.656	51.822	0.578	39.057
17	0.672	53.642	0.598	42.339

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイドより引用）

❸ 性別・身長別肥満度の算出

性別・身長別標準体重を，以下の表に掲げた多項式を用いて算出する。

次に実測体重に相当する肥満度を計算する。

肥満度＝（実測体重－標準体重）÷標準体重× 100（%）

表　標準体重を求める数式

男児	幼児	70 cm 以上 120 cm 未満	$y = 0.00206x^2 - 0.1166x + 6.5273$
	学童	101 cm 以上 140 cm 未満	$y = 0.0000303882x^3 - 0.00571495x^2 + 0.508124x - 9.17791$
		140 cm 以上 149 cm 未満	$y = -0.000085013x^3 + 0.0370692x^2 - 4.6558x + 191.847$
		149 cm 以上 184 cm 未満	$y = -0.000310205x^3 + 0.151159x^2 - 23.6303x + 1231.04$

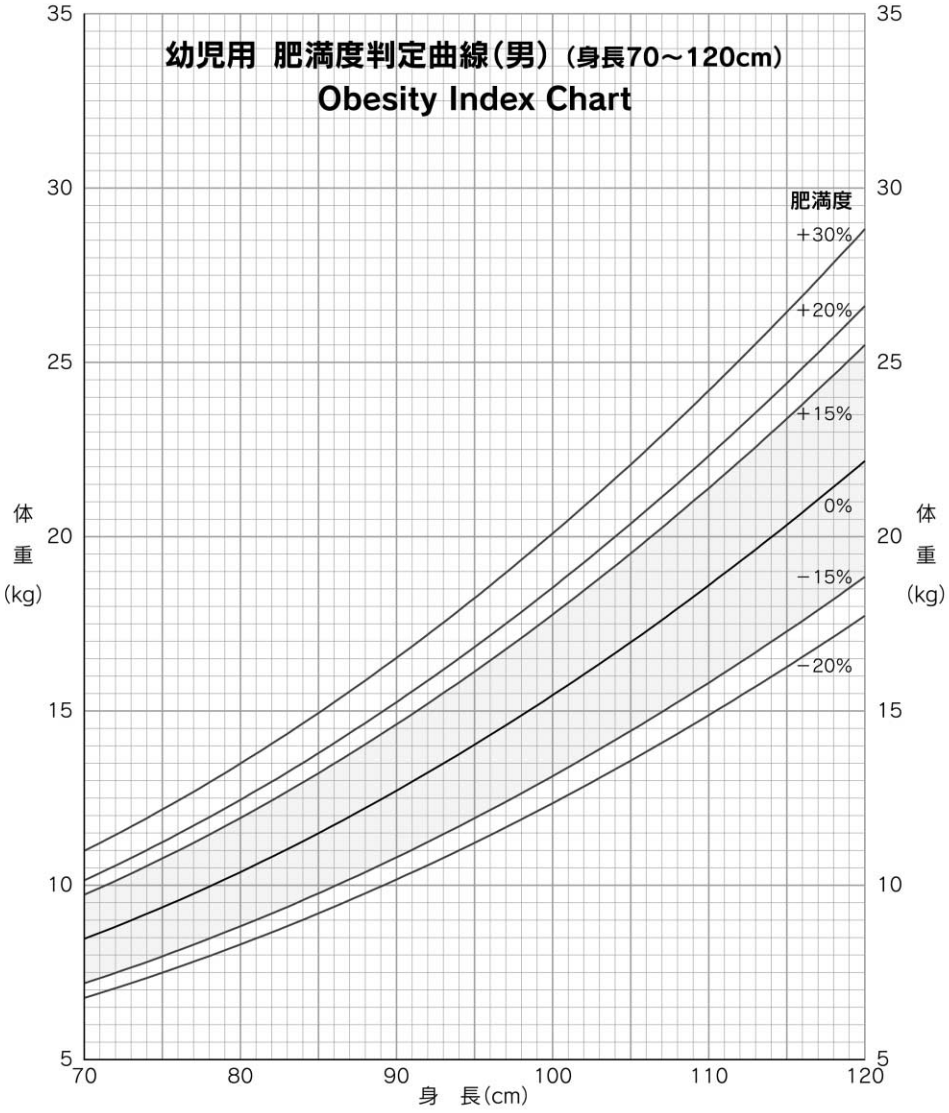
女児	幼児	70 cm 以上 120 cm 未満	$y = 0.00249x^2 - 0.1858x + 9.0360$
	学童	101 cm 以上 140 cm 未満	$y = 0.000127719x^3 - 0.0414712x^2 + 4.8575x - 184.492$
		140 cm 以上 149 cm 未満	$y = -0.00178766x^3 + 0.803922x^2 - 119.31x + 5885.03$
		149 cm 以上 171 cm 未満	$y = 0.000956401x^3 - 0.462755x^2 + 75.3058x - 4068.31$

y ＝標準体重（kg），x ＝実測身長（cm）

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイドより引用）

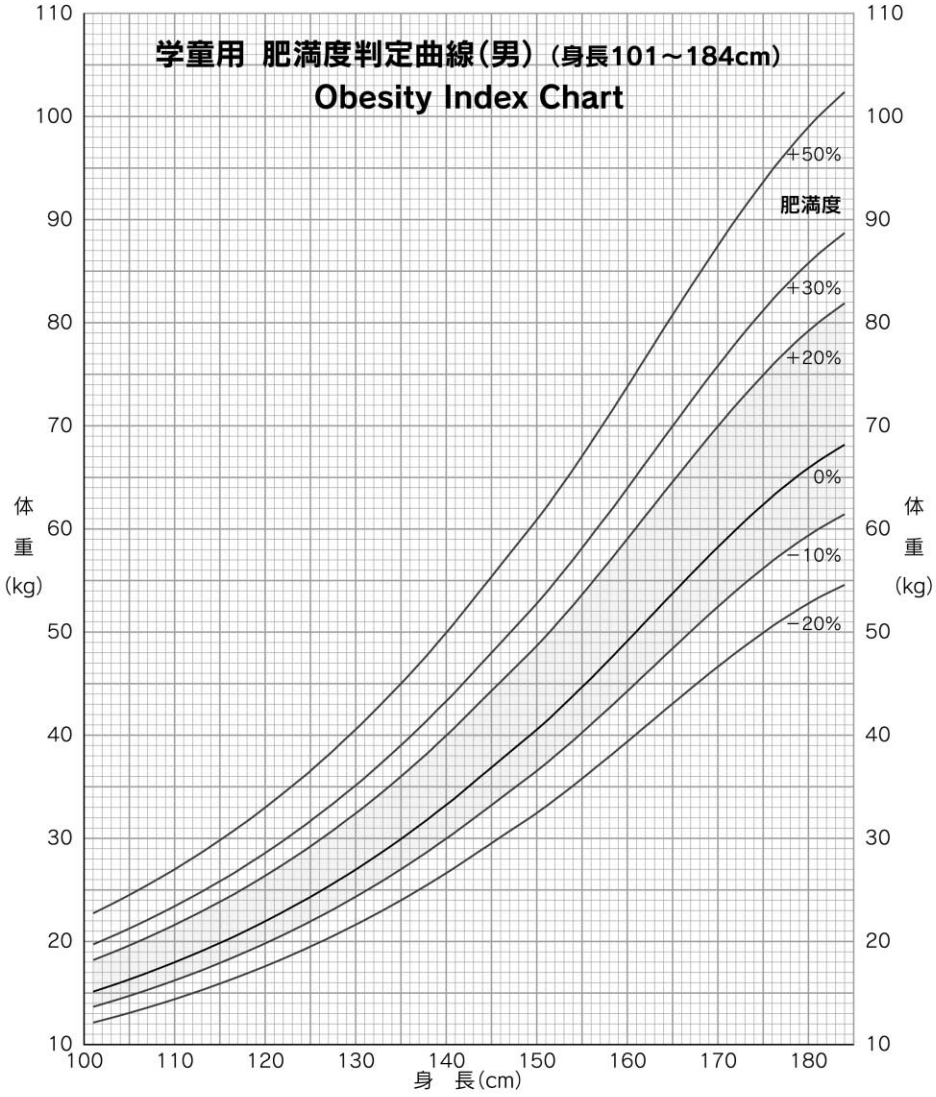
次に掲げる肥満度判定曲線（資料❹）を利用することもできる。

❹ 肥満度判定曲線



平成12年度 文部科学省 学校保健統計調査報告書 をもとに作製

作図者：伊藤善也、藤枝憲二、奥野晃正　発行日：2005年10月31日　発行所：㈱ヴイリンク　東京都北区王子4-23-3 （禁無断転載、複製）

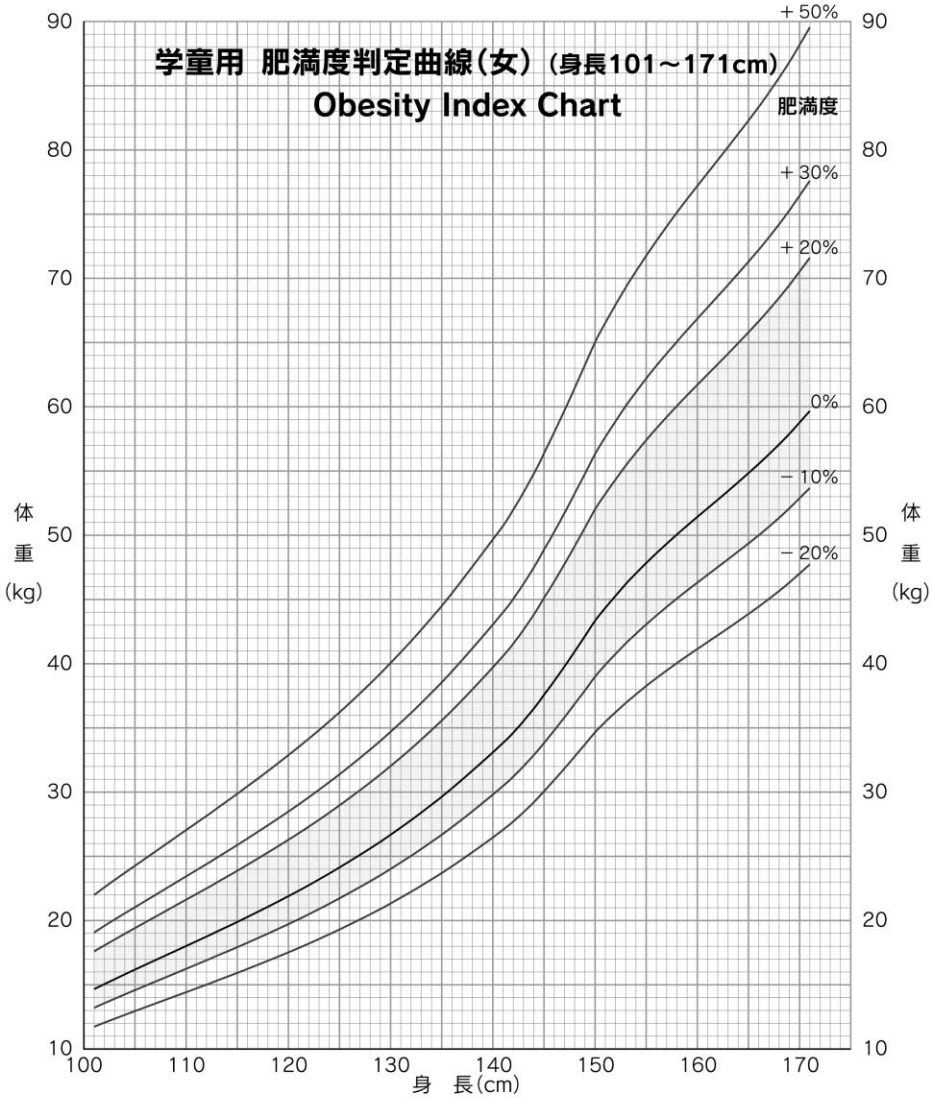


平成12年度 文部科学省 学校保健統計調査報告書 をもとに作製

作図者：伊藤善也、藤枝憲二、奥野晃正　発行日：2005年10月31日　発行所：㈱ヴイリンク　東京都北区王子4-23-3 （禁無断転載、複製）

平成12年度 文部科学省 学校保健統計調査報告書 をもとに作製

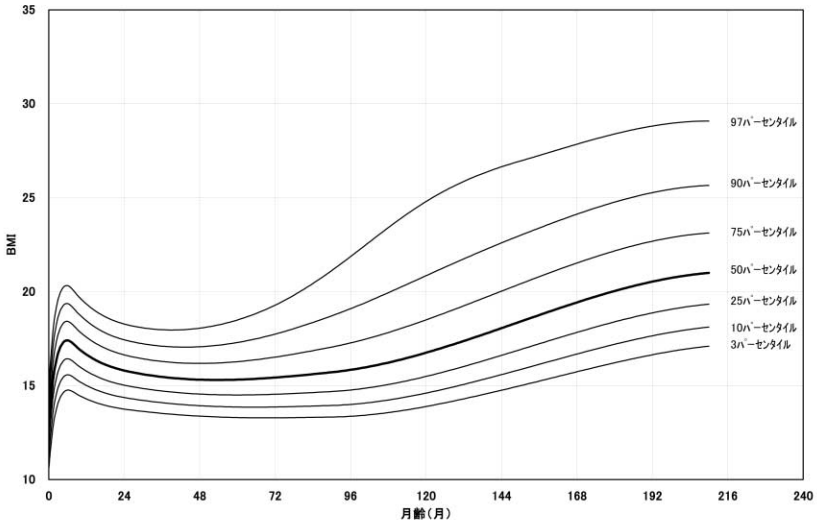
作図者：伊藤善也、藤枝憲二、奥野晃正　発行日：2005年10月31日　発行所：㈱ヴイリンク　東京都北区王子4-23-3 （禁無断転載、複製）



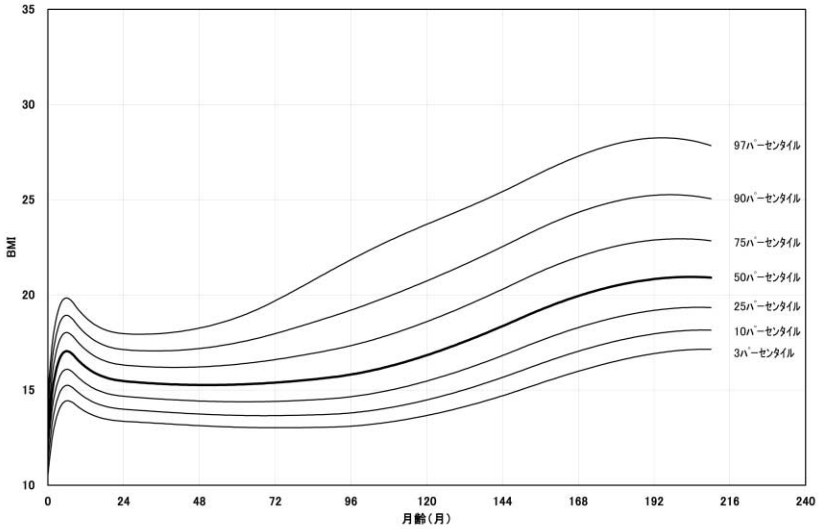
平成12年度 文部科学省 学校保健統計調査報告書 をもとに作製

作図者：伊藤善也、藤枝憲二、奥野晃正　発行日：2005年10月31日　発行所：㈱ヴイリンク 東京都北区王子4-23-3 （禁無断転載、複製）

❺ 日本人小児の BMI パーセンタイル曲線



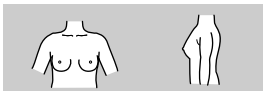
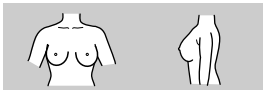
BMI 曲線（男子）



BMI 曲線（女子）

（日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会作成資料より引用）

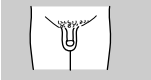
❻ 思春期の Tanner 分類

	ステージ	乳房	乳輪
	1度	未発達	平坦(乳頭のみ突出)
	2度	やや膨らむ	大きくなり,隆起
	3度	さらに大きく突出	隆起は目立たない
	4度	乳房肥大	隆起
	5度	成人型	平坦(乳頭のみ突出)

思春期の Tanner 分類 (女子の乳房)

	ステージ	陰毛
	1度	なし
	2度	長く柔らか,ややカールして疎らに存在
	3度	色は濃く,硬く,カールする 写真に写る程度
	4度	成人に近いが、疎らで大腿部に及ばない
	5度	濃く密生する,大腿部に及ぶ

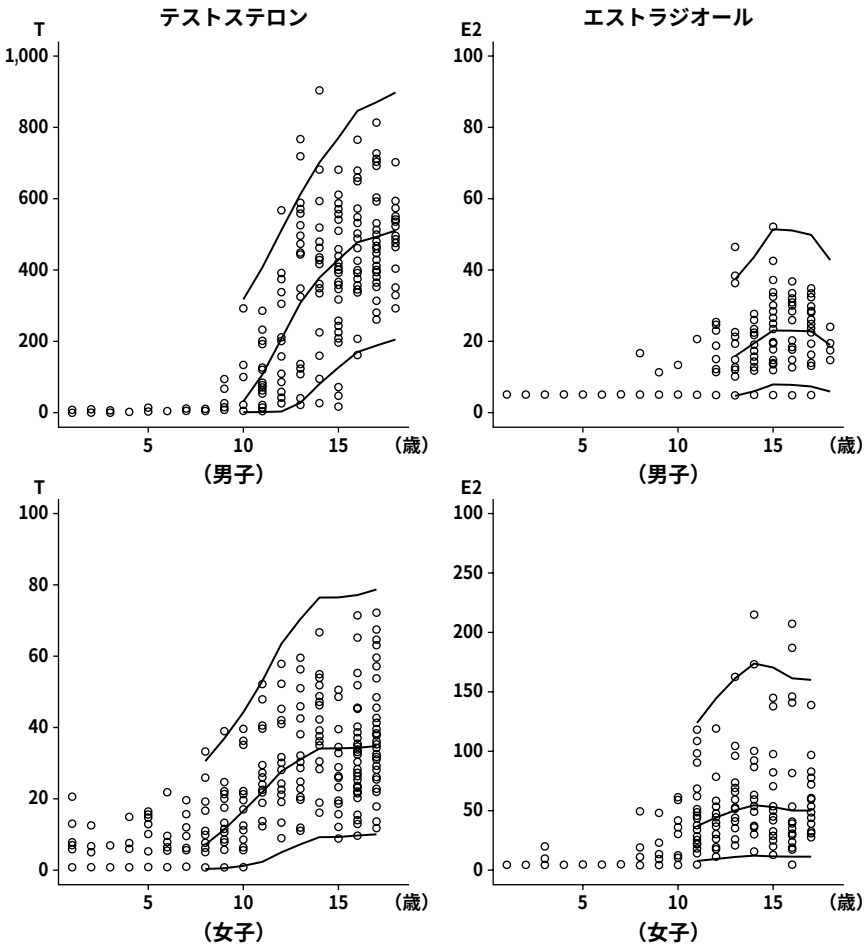
思春期の Tanner 分類 (女子の外陰部)

	ステージ	陰茎	陰嚢	精巣	陰毛
	1度	未発達	未発達	未発達 ≦3mL	なし
	2度	ほとんど 変化しない	肥大し始め 赤み帯びる	肥大し始め 4～8mL	疎ら，長く柔らか， ややカール
	3度	肥大	更に大きく なる	更に大きく 8～12mL	色は濃く，硬く， カールする 写真に写る
	4度	長く太くなる， 亀頭肥大	更に大きく， 色素沈着	更に大きく 12～18mL	成人に近いが， 疎らで大腿部に 及ばない
	5度	成人様に まで成熟	成人様に まで成熟	成人様に まで成熟 ≧18mL	濃く密生する， 大腿部に及ぶ

思春期の Tanner 分類（男子の外陰部）

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイドより引用）

❼ 血中テストステロン，エストラジオールの経年齢的変化



テストステロン単位は ng/dL，エストラジオール単位は pg/mL。
テストステロンは，性成熟度で値が変動することがある。
FSH・LH・エストラジオールなどは，性周期などで値が変動することがある。

〔小児基準値研究班編：日本人小児の臨床検査基準値，
（財）日本公衆衛生協会，1997 より引用〕

❽ eGFR 男女・年齢別早見表

男性用　血清 Cr に基づく GFR 推算式早見表（mL/分/1.73m^2）　$eGFRcreat=194\times Cr^{-1.094}\times$ 年齢（歳）$^{-0.287}$

血清 Cr (mg/dL)	年齢													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	143.6	134.7	127.8	122.3	117.7	113.8	110.4	107.4	104.8	102.4	100.2	98.3	96.5	94.8
0.70	121.3	113.8	108.0	103.3	99.4	96.1	93.3	90.7	88.5	86.5	84.7	83.0	81.5	80.1
0.80	104.8	98.3	93.3	89.3	85.9	83.1	80.6	78.4	76.5	74.7	73.2	71.7	70.4	69.2
0.90	92.1	86.4	82.0	78.5	75.5	73.0	70.8	68.9	67.2	65.7	64.3	63.1	61.9	60.8
1.00	82.1	77.0	73.1	69.9	67.3	65.1	63.1	61.4	59.9	58.5	57.3	56.2	55.2	54.2
1.10	74.0	69.4	65.9	63.0	60.6	58.6	56.9	55.3	54.0	52.7	51.6	50.6	49.7	48.8
1.20	67.3	63.1	59.9	57.3	55.1	53.3	51.7	50.3	49.1	48.0	46.9	46.0	45.2	44.4
1.30	61.6	57.8	54.9	52.5	50.5	48.8	47.4	46.1	45.0	43.9	43.0	42.2	41.4	40.7
1.40	56.8	53.3	50.6	48.4	46.6	45.0	43.7	42.5	41.5	40.5	39.7	38.9	38.2	37.5
1.50	52.7	49.4	46.9	44.9	43.2	41.8	40.5	39.4	38.4	37.6	36.8	36.1	35.4	34.8
1.60	49.1	46.1	43.7	41.8	40.2	38.9	37.7	36.7	35.8	35.0	34.3	33.6	33.0	32.4
1.70	46.0	43.1	40.9	39.1	37.7	36.4	35.3	34.4	33.5	32.8	32.1	31.4	30.9	30.3
1.80	43.2	40.5	38.4	36.8	35.4	34.2	33.2	32.3	31.5	30.8	30.1	29.5	29.0	28.5
1.90	40.7	38.2	36.2	34.6	33.3	32.2	31.3	30.4	29.7	29.0	28.4	27.8	27.3	26.9
2.00	38.5	36.1	34.2	32.8	31.5	30.5	29.6	28.8	28.1	27.4	26.8	26.3	25.8	25.4
2.10	36.5	34.2	32.5	31.1	29.9	28.9	28.0	27.3	26.6	26.0	25.5	25.0	24.5	24.1
2.20	34.7	32.5	30.9	29.5	28.4	27.5	26.6	25.9	25.3	24.7	24.2	23.7	23.3	22.9
2.30	33.0	31.0	29.4	28.1	27.1	26.2	25.4	24.7	24.1	23.5	23.0	22.6	22.2	21.8
2.40	31.5	29.6	28.0	26.8	25.8	25.0	24.2	23.6	23.0	22.5	22.0	21.6	21.2	20.8
2.50	30.1	28.3	26.8	25.7	24.7	23.9	23.2	22.5	22.0	21.5	21.0	20.6	20.2	19.9
2.60	28.9	27.1	25.7	24.6	23.7	22.9	22.2	21.6	21.1	20.6	20.2	19.8	19.4	19.1
2.70	27.7	26.0	24.7	23.6	22.7	21.9	21.3	20.7	20.2	19.8	19.3	19.0	18.6	18.3
2.80	26.6	25.0	23.7	22.7	21.8	21.1	20.5	19.9	19.4	19.0	18.6	18.2	17.9	17.6
2.90	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
3.00	24.7	23.2	22.0	21.0	20.2	19.6	19.0	18.5	18.0	17.6	17.2	16.9	16.6	16.3
3.10	23.8	22.3	21.2	20.3	19.5	18.9	18.3	17.8	17.4	17.0	16.6	16.3	16.0	15.7
3.20	23.0	21.6	20.5	19.6	18.9	18.2	17.7	17.2	16.8	16.4	16.1	15.7	15.5	15.2
3.30	22.2	20.9	19.8	18.9	18.2	17.6	17.1	16.6	16.2	15.9	15.5	15.2	14.9	14.7
3.40	21.5	20.2	19.2	18.3	17.6	17.1	16.5	16.1	15.7	15.3	15.0	14.7	14.5	14.2
3.50	20.9	19.6	18.6	17.8	17.1	16.5	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8
3.60	20.2	19.0	18.0	17.2	16.6	16.0	15.5	15.1	14.8	14.4	14.1	13.8	13.6	13.3
3.70	19.6	18.4	17.5	16.7	16.1	15.5	15.1	14.7	14.3	14.0	13.7	13.4	13.2	13.0
3.80	19.1	17.9	17.0	16.2	15.6	15.1	14.7	14.3	13.9	13.6	13.3	13.0	12.8	12.6
3.90	18.5	17.4	16.5	15.8	15.2	14.7	14.2	13.9	13.5	13.2	12.9	12.7	12.4	12.2
4.00	18.0	16.9	16.0	15.3	14.8	14.3	13.9	13.5	13.1	12.8	12.6	12.3	12.1	11.9

※ 酵素法で測定した Cr 値を用いてください。18 歳以上にのみ適用可能です。小児には使用できません。

女性用　血清 Cr に基づく GFR 推算式早見表（mL/分/1.73m^2）　$eGFRcreat=194\times Cr^{-1.094}\times$ 年齢（歳）$^{-0.287}\times 0.739$

血清 Cr (mg/dL)	年齢													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	106.1	99.5	94.5	90.4	87.0	84.1	81.6	79.4	77.4	75.7	74.1	72.6	71.3	70.0
0.70	89.6	84.1	79.8	76.3	73.5	71.0	68.9	67.1	65.4	63.9	62.6	61.3	60.2	59.2
0.80	77.5	72.7	68.9	66.0	63.5	61.4	59.5	57.9	56.5	55.2	54.1	53.0	52.0	51.1
0.90	68.1	63.9	60.6	58.0	55.8	54.0	52.3	50.9	49.7	48.6	47.5	46.6	45.7	45.0
1.00	60.7	56.9	54.0	51.7	49.7	48.1	46.6	45.4	44.3	43.3	42.4	41.5	40.8	40.1
1.10	54.7	51.3	48.7	46.6	44.8	43.3	42.0	40.9	39.9	39.0	38.2	37.4	36.7	36.1
1.20	49.7	46.6	44.2	42.3	40.7	39.4	38.2	37.2	36.3	35.4	34.7	34.0	33.4	32.8
1.30	45.5	42.7	40.5	38.8	37.3	36.1	35.0	34.1	33.2	32.5	31.8	31.2	30.6	30.1
1.40	42.0	39.4	37.4	35.8	34.4	33.3	32.3	31.4	30.6	29.9	29.3	28.7	28.2	27.7
1.50	38.9	36.5	34.7	33.2	31.9	30.9	29.9	29.1	28.4	27.8	27.2	26.6	26.2	25.7
1.60	36.3	34.0	32.3	30.9	29.7	28.8	27.9	27.1	26.5	25.9	25.3	24.8	24.4	24.0
1.70	34.0	31.9	30.2	28.9	27.8	26.9	26.1	25.4	24.8	24.2	23.7	23.2	22.8	22.4
1.80	31.9	29.9	28.4	27.2	26.1	25.3	24.5	23.9	23.3	22.7	22.3	21.8	21.4	21.1
1.90	30.1	28.2	26.8	25.6	24.6	23.8	23.1	22.5	21.9	21.4	21.0	20.6	20.2	19.8
2.00	28.4	26.7	25.3	24.2	23.3	22.5	21.9	21.3	20.7	20.3	19.8	19.5	19.1	18.8
2.10	26.9	25.3	24.0	23.0	22.1	21.4	20.7	20.2	19.7	19.2	18.8	18.4	18.1	17.8
2.20	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
2.30	24.4	22.9	21.7	20.8	20.0	19.3	18.8	18.2	17.8	17.4	17.0	16.7	16.4	16.1
2.40	23.3	21.8	20.7	19.8	19.1	18.5	17.9	17.4	17.0	16.6	16.3	15.9	15.6	15.4
2.50	22.3	20.9	19.8	19.0	18.3	17.6	17.1	16.7	16.2	15.9	15.5	15.2	15.0	14.7
2.60	21.3	20.0	19.0	18.2	17.5	16.9	16.4	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.1
2.70	20.5	19.2	18.2	17.4	16.8	16.2	15.7	15.3	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8	13.5
2.80	19.7	18.5	17.5	16.8	16.1	15.6	15.1	14.7	14.4	14.0	13.7	13.5	13.2	13.0
2.90	18.9	17.8	16.9	16.1	15.5	15.0	14.6	14.2	13.8	13.5	13.2	13.0	12.7	12.5
3.00	18.2	17.1	16.2	15.5	15.0	14.5	14.0	13.6	13.3	13.0	12.7	12.5	12.3	12.0
3.10	17.6	16.5	15.7	15.0	14.4	13.9	13.5	13.2	12.8	12.5	12.3	12.0	11.8	11.6
3.20	17.0	15.9	15.1	14.5	13.9	13.5	13.1	12.7	12.4	12.1	11.9	11.6	11.4	11.2
3.30	16.4	15.4	14.6	14.0	13.5	13.0	12.6	12.3	12.0	11.7	11.5	11.2	11.0	10.9
3.40	15.9	14.9	14.2	13.5	13.0	12.6	12.2	11.9	11.6	11.3	11.1	10.9	10.7	10.5
3.50	15.4	14.5	13.7	13.1	12.6	12.2	11.8	11.5	11.2	11.0	10.8	10.5	10.4	10.2
3.60	14.9	14.0	13.3	12.7	12.2	11.8	11.5	11.2	10.9	10.7	10.4	10.2	10.0	9.9
3.70	14.5	13.6	12.9	12.4	11.9	11.5	11.1	10.8	10.6	10.3	10.1	9.9	9.7	9.6
3.80	14.1	13.2	12.5	12.0	11.5	11.2	10.8	10.5	10.3	10.0	9.8	9.6	9.5	9.3
3.90	13.7	12.8	12.2	11.7	11.2	10.8	10.5	10.2	10.0	9.8	9.6	9.4	9.2	9.0
4.00	13.3	12.5	11.9	11.3	10.9	10.6	10.2	10.0	9.7	9.5	9.3	9.1	8.9	8.8

（日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012 より引用）

男性用　血清シスタチン C に基づく GFR 推算式早見表（mL/分/1.73m²）　$eGFRcys=(104\times Cys\text{-}C^{-1.019}\times 0.996^{年齢(歳)})-8$

血清 Cys-C (mg/L)	年齢 20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	153.5	150.3	147.2	144.1	141.1	138.1	135.2	132.4	129.6	126.9	124.2	121.6	119.0	116.5
0.70	130.1	127.3	124.6	122.0	119.4	116.9	114.4	112.0	109.6	107.3	105.0	102.7	100.5	98.4
0.80	112.5	110.1	107.8	105.5	103.2	101.0	98.8	96.7	94.6	92.6	90.6	88.7	86.7	84.9
0.90	98.9	96.7	94.7	92.6	90.6	88.7	86.8	84.9	83.0	81.2	79.5	77.7	76.0	74.4
1.00	88.0	86.1	84.2	82.4	80.6	78.8	77.1	75.4	73.8	72.1	70.6	69.0	67.5	66.0
1.10	79.1	77.4	75.7	74.0	72.4	70.8	69.2	67.7	66.2	64.7	63.3	61.9	60.5	59.1
1.20	71.7	70.1	68.6	67.1	65.6	64.1	62.7	61.3	59.9	58.6	57.2	55.9	54.7	53.4
1.30	65.5	64.0	62.6	61.2	59.8	58.5	57.1	55.9	54.6	53.3	52.1	50.9	49.8	48.6
1.40	60.1	58.8	57.4	56.2	54.9	53.6	52.4	51.2	50.0	48.9	47.8	46.6	45.6	44.5
1.50	55.5	54.2	53.0	51.8	50.6	49.4	48.3	47.2	46.1	45.0	44.0	42.9	41.9	40.9
1.60	51.5	50.3	49.1	48.0	46.9	45.8	44.7	43.7	42.7	41.6	40.7	39.7	38.8	37.8
1.70	47.9	46.8	45.7	44.6	43.6	42.6	41.6	40.6	39.6	38.7	37.7	36.8	35.9	35.1
1.80	44.7	43.7	42.7	41.7	40.7	39.7	38.8	37.8	36.9	36.0	35.2	34.3	33.5	32.6
1.90	41.9	40.9	39.9	39.0	38.1	37.1	36.3	35.4	34.5	33.7	32.8	32.0	31.2	30.5
2.00	39.4	38.4	37.5	36.6	35.7	34.9	34.0	33.2	32.4	31.5	30.8	30.0	29.2	28.5
2.10	37.1	36.2	35.3	34.4	33.6	32.8	32.0	31.2	30.4	29.6	28.9	28.2	27.4	26.7
2.20	35.0	34.1	33.3	32.5	31.7	30.9	30.1	29.4	28.6	27.9	27.2	26.5	25.8	25.1
2.30	33.1	32.3	31.5	30.7	29.9	29.2	28.4	27.7	27.0	26.3	25.6	25.0	24.3	23.7
2.40	31.3	30.6	29.8	29.0	28.3	27.6	26.9	26.2	25.5	24.8	24.2	23.6	22.9	22.3
2.50	29.7	29.0	28.3	27.5	26.8	26.1	25.5	24.8	24.1	23.5	22.9	22.3	21.7	21.1
2.60	28.3	27.5	26.8	26.1	25.5	24.8	24.1	23.5	22.9	22.3	21.7	21.1	20.5	19.9
2.70	26.9	26.2	25.5	24.9	24.2	23.6	22.9	22.3	21.7	21.1	20.6	20.0	19.4	18.9
2.80	25.6	25.0	24.3	23.7	23.0	22.4	21.8	21.2	20.6	20.1	19.5	19.0	18.4	17.9
2.90	24.4	23.8	23.2	22.5	21.9	21.3	20.8	20.2	19.6	19.1	18.5	18.0	17.5	17.0
3.00	23.3	22.7	22.1	21.5	20.9	20.3	19.8	19.2	18.7	18.2	17.6	17.1	16.6	16.1
3.10	22.3	21.7	21.1	20.5	20.0	19.4	18.9	18.3	17.8	17.3	16.8	16.3	15.8	15.4
3.20	21.3	20.8	20.2	19.6	19.1	18.5	18.0	17.5	17.0	16.5	16.0	15.5	15.1	14.6
3.30	20.4	19.9	19.3	18.8	18.2	17.7	17.2	16.7	16.2	15.7	15.3	14.8	14.4	13.9
3.40	19.6	19.0	18.5	18.0	17.5	17.0	16.5	16.0	15.5	15.0	14.6	14.1	13.7	13.3
3.50	18.8	18.2	17.7	17.2	16.7	16.2	15.7	15.3	14.8	14.4	13.9	13.5	13.1	12.6
3.60	18.0	17.5	17.0	16.5	16.0	15.5	15.1	14.6	14.2	13.7	13.3	12.9	12.5	12.1
3.70	17.3	16.8	16.3	15.8	15.4	14.9	14.4	14.0	13.6	13.1	12.7	12.3	11.9	11.5
3.80	16.6	16.1	15.7	15.2	14.7	14.3	13.8	13.4	13.0	12.6	12.2	11.8	11.4	11.0
3.90	16.0	15.5	15.0	14.6	14.1	13.7	13.3	12.8	12.4	12.0	11.6	11.2	10.9	10.5
4.00	15.4	14.9	14.5	14.0	13.6	13.1	12.7	12.3	11.9	11.5	11.1	10.7	10.4	10.0

※ 国際的標準物質に基づいた測定値を用いてください。18 歳以上にのみ適用可能です。小児には使用できません。

女性用　血清シスタチン C に基づく GFR 推算式早見表（mL/分/1.73m²）　$eGFRcys=(104\times Cys\text{-}C^{-1.019}\times 0.996^{年齢(歳)}\times 0.929)-8$

血清 Cys-C (mg/L)	年齢 20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	142.1	139.1	136.2	133.3	130.5	127.8	125.1	122.4	119.8	117.3	114.8	112.4	110.0	107.7
0.70	120.3	117.7	115.2	112.8	110.4	108.0	105.7	103.5	101.3	99.1	97.0	94.9	92.8	90.8
0.80	103.9	101.7	99.5	97.4	95.3	93.3	91.3	89.3	87.4	85.5	83.6	81.8	80.0	78.3
0.90	91.3	89.3	87.4	85.5	83.6	81.8	80.0	78.3	76.6	74.9	73.3	71.6	70.1	68.5
1.00	81.2	79.4	77.7	76.0	74.3	72.7	71.1	69.5	68.0	66.5	65.0	63.5	62.1	60.7
1.10	72.9	71.3	69.7	68.2	66.7	65.2	63.8	62.3	60.9	59.6	58.2	56.9	55.6	54.4
1.20	66.1	64.6	63.1	61.7	60.3	59.0	57.7	56.4	55.1	53.8	52.6	51.4	50.2	49.1
1.30	60.3	58.9	57.6	56.3	55.0	53.7	52.5	51.3	50.1	49.0	47.9	46.8	45.7	44.6
1.40	55.3	54.0	52.8	51.6	50.4	49.3	48.1	47.0	45.9	44.8	43.8	42.8	41.8	40.8
1.50	51.0	49.8	48.7	47.6	46.4	45.4	44.3	43.3	42.3	41.3	40.3	39.3	38.4	37.5
1.60	47.2	46.1	45.1	44.0	43.0	42.0	41.0	40.0	39.1	38.1	37.2	36.3	35.4	34.6
1.70	43.9	42.9	41.9	40.9	39.9	39.0	38.0	37.1	36.2	35.4	34.5	33.7	32.8	32.0
1.80	41.0	40.0	39.1	38.1	37.2	36.3	35.4	34.6	33.7	32.9	32.1	31.3	30.5	29.8
1.90	38.4	37.4	36.5	35.7	34.8	33.9	33.1	32.3	31.5	30.7	29.9	29.2	28.5	27.7
2.00	36.0	35.1	34.3	33.4	32.6	31.8	31.0	30.2	29.5	28.7	28.0	27.3	26.6	25.9
2.10	33.9	33.0	32.2	31.4	30.6	29.9	29.1	28.4	27.7	27.0	26.3	25.6	24.9	24.3
2.20	31.9	31.1	30.4	29.6	28.9	28.1	27.4	26.7	26.0	25.3	24.7	24.0	23.4	22.8
2.30	30.2	29.4	28.7	27.9	27.2	26.5	25.8	25.2	24.5	23.9	23.2	22.6	22.0	21.4
2.40	28.5	27.8	27.1	26.4	25.7	25.1	24.4	23.8	23.1	22.5	21.9	21.3	20.7	20.2
2.50	27.1	26.4	25.7	25.0	24.4	23.7	23.1	22.5	21.9	21.3	20.7	20.1	19.6	19.0
2.60	25.7	25.0	24.4	23.7	23.1	22.5	21.9	21.3	20.7	20.1	19.6	19.0	18.5	18.0
2.70	24.4	23.8	23.1	22.5	21.9	21.3	20.7	20.2	19.6	19.1	18.5	18.0	17.5	17.0
2.80	23.2	22.6	22.0	21.4	20.8	20.3	19.7	19.1	18.6	18.1	17.6	17.1	16.6	16.1
2.90	22.1	21.5	20.9	20.4	19.8	19.3	18.7	18.2	17.7	17.2	16.7	16.2	15.7	15.2
3.00	21.1	20.5	20.0	19.4	18.9	18.3	17.8	17.3	16.8	16.3	15.8	15.4	14.9	14.4
3.10	20.2	19.6	19.0	18.5	18.0	17.5	17.0	16.5	16.0	15.5	15.0	14.6	14.1	13.7
3.20	19.3	18.7	18.2	17.7	17.2	16.7	16.2	15.7	15.2	14.8	14.3	13.9	13.4	13.0
3.30	18.4	17.9	17.4	16.9	16.4	15.9	15.4	15.0	14.5	14.1	13.6	13.2	12.8	12.4
3.40	17.6	17.1	16.6	16.1	15.7	15.2	14.7	14.3	13.8	13.4	13.0	12.6	12.1	11.7
3.50	16.9	16.4	15.9	15.4	15.0	14.5	14.1	13.6	13.2	12.8	12.4	12.0	11.6	11.2
3.60	16.2	15.7	15.2	14.8	14.3	13.9	13.4	13.0	12.6	12.2	11.8	11.4	11.0	10.6
3.70	15.5	15.0	14.6	14.1	13.7	13.3	12.8	12.4	12.0	11.6	11.2	10.9	10.5	10.1
3.80	14.9	14.4	14.0	13.5	13.1	12.7	12.3	11.9	11.5	11.1	10.7	10.4	10.0	9.6
3.90	14.3	13.8	13.4	13.0	12.6	12.2	11.8	11.4	11.0	10.6	10.2	9.9	9.5	9.2
4.00	13.7	13.3	12.9	12.4	12.0	11.6	11.3	10.9	10.5	10.1	9.8	9.4	9.1	8.7

G1+2　G3a　G3b　G4　G5

注）GFR 区分は小数点以下 2 桁で考慮していますので，30mL/ 分 /1.73m² でも G4，15.0mL/ 分 /1.73m² でも G5 としている部分があります。

（日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012 より引用）

❾ 小児血清シスタチン C 基準値

表１　３か月以上 11 歳以下（男女合計）小児血清シスタチン C 基準値

年月齢	N	2.5%	中央値（50.0%）	97.5%
3 ～ 5 か月	18	0.88	1.06	1.26
6 ～ 11 か月	47	0.72	0.98	1.25
12 ～ 17 か月	31	0.72	0.91	1.14
18 ～ 23 か月	38	0.71	0.85	1.04
2 ～ 11 歳	704	0.61	0.78	0.95

（日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012 より引用）

表２　12 歳以上 17 歳未満（男女別）小児血清シスタチン C 基準値

性別	男性				女性			
年齢	N	2.5%	中央値（50.0%）	97.5%	N	2.5%	中央値（50.0%）	97.5%
12 ～ 14 歳	61	0.71	0.86	1.04	132	0.61	0.74	0.91
15 ～ 16 歳	45	0.53	0.75	0.92	49	0.46	0.61	0.85

（日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012 より引用）

❿ 成人における血圧値の分類

表　成人における血圧値の分類（mmHg）

分類	収縮期血圧		拡張期血圧
至適血圧	＜ 120	かつ	＜ 80
正常血圧	＜ 130	かつ	＜ 85
正常高値血圧	130 ～ 139	または	85 ～ 89
Ⅰ度高血圧	140 ～ 159	または	90 ～ 99
Ⅱ度高血圧	160 ～ 179	または	100 ～ 109
Ⅲ度高血圧	≧ 180	または	≧ 110
（孤立性）収縮期高血圧	≧ 140	かつ	＜ 90

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイドより引用）

⓫ 健診用の高血圧基準

表　小児・青年期における健診用の高血圧基準（mmHg）

	収縮期血圧（mmHg）	拡張期血圧（mmHg）
幼児	≧ 120	≧ 70
小学校		
低学年	≧ 130	≧ 80
高学年	≧ 135	≧ 80
中学校		
男子	≧ 140	≧ 85
女子	≧ 135	≧ 80
高等学校	≧ 140	≧ 85

（日本小児内分泌学会 CCS 委員会：小児がん経験者〔CCS〕のための内分泌フォローアップガイドより引用）

⓬ アントラサイクリン換算表

ATC 名	略語	心毒性換算
Doxorubicin	DXR	1
Daunorubicin	DNR	0.83
Idarubicin	IDA	5
Mitoxantrone	MIT	4
Pirarubicin	THP	0.6
Epirubicin	EPI	0.67

Doxorubicin を 1 とした時の心毒性

Pirarubicin は，Ewer MS, Benjamin RS：Cardiac complications. Cancer Medicine. Holland JF, et al, eds, 1997, p3197 ～ 3215. 参照。

それ以外は，Long-Term Follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers Ver 3.0-October 2008. 参照。

（筆者作成）

⓭ 抗がん剤の略語一覧

略称	一般名	商品名
ACNU	ニムスチン	ニドラン
ACR	アクラルビシン	アクラシノン
ACT-D, ACD	アクチノマイシン D	コスメゲン
Ara-C	シタラビン	キロサイド
BLM	ブレオマイシン	ブレオ
BUS	ブスルファン	マブリン，ブスルフェクス
CBDCA	カルボプラチン	パラプラチン
CDDP	シスプラチン	ランダ，ブリプラチン，アイエーコール
CPA, CPM	シクロホスファミド	エンドキサン
DNR, DM	ダウノルビシン	ダウノマイシン
DXR, DOX, ADM	ドキソルビシン，アドリアマイシン	アドリアシン
DEX	デキサメタゾン	デカドロン，オルガドロン
EPI	エピルビシン	ファルモルビシン
IDR	イダルビシン	イダマイシン
IFM	イホスファミド	イホマイド
MCNU	ラニムスチン	サイメリン
MIT	ミトキサントロン	ノバントロン
MTX	メトトレキサート	メソトレキセート
PCZ	プロカルバジン	プロカルバジン
PSL	プレドニゾロン	プレドニン，プレドニゾロン
THP	ピラルビシン	テラルビシン，ピノルビン
VP-16	エトポシド	ラステット，ベプシド

（筆者作成）

⓮ COG ガイドラインの要約

1．全ての治療に共通の問題

長期フォロー対象	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
全ての悪性腫瘍 COG 長期フォローアップガイドラインは治療終了後最短で２年経過の患者を対象としている	心理社会的傷害 引きこもり 教育上の問題 精神障害 うつ病 不安神経症 心的外傷後ストレス症状（PTSS）	患者因子 中枢神経腫瘍 うつ病，不安神経症，精神病の家族歴 社会的因子 低所得 低学歴 治療因子 造血細胞移植	心理社会学的評価として 以下の項目 －教育上 and/or 言語発達上の進歩 －うつ病 －不安神経症 －心的外傷後ストレス －引きこもり １年に１回	・身体的損傷や慢性的な身体的障害を負うなど，がん治療による心理的苦痛をもつ患者への心理カウンセリング ・適切な向精神薬の投与 ・親の PTSS 評価 ・社会福祉援助を受けるための相談 ・状況に応じて，地域の学校，もしくは専門病院と連携し（心理士，ソーシャルワーカー，スクールカウンセラー），教育的支援を得る
	痛みによる心理社会的障害	治療因子 四肢切断術 骨・関節への放射線照射 患肢温存術 ビンクリスチン投与		
	易疲労	併存疾患 / 状況 骨壊死 患者因子 女性 うつ病 肥満 社会的因子 未就労		・易疲労の原因となる貧血，睡眠障害，栄養失調，心筋症，肺線維症，甲状腺機能低下症やそのほかの内分泌疾患の検査

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

長期フォロー対象	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
全ての悪性腫瘍	医療的ケアと保険購入の限界	社会的因子 低所得 低学歴 未就労	心理社会学的評価と医療保険の取得，情報取得の確認 １年に１回	・社会福祉援助を受けるための相談
輸血・血液製剤	慢性Ｃ型肝炎（慢性Ｂ型肝炎）	治療因子 1992 年以前の輸血または血液製剤使用 健康に影響する行動 違法薬物の注射 感染症予防を講じない性行為 多数者との性行為	1992 年までに輸血または血液製剤投与を受けた場合は必ず HCV（第二世代抗体ないし，第三世代抗体または HCV コア抗体）抗体検査を行う	・輸血歴がなく肝機能に異常が持続する患者へのウィルス性肝炎検査 ・輸血による HCV 抗体陰性で，持続的な肝機能異常が認められる患者，または免疫抑制が続いている患者に留意（例：移植後の慢性 GVHD の患者） ・慢性肝炎患者への対応に関しては，消化器，あるいは肝臓専門医に相談
	鉄過剰症	総赤血球輸血量 40 単位（１単位 200 mL 由来）以上またはヒト赤血球濃厚液 100 mL/kg 以上の輸血 最終輸血１年経過しても血清フェリチン 1000 ng/mL 以上	血清フェリチン，血清トランスアミナーゼ，肝線維化マーカーの測定。肝 MRI。心エコー。血糖，HbA1c，尿糖	総赤血球輸血量が 20 単位以上の時，ヒト赤血球濃厚液輸血量 50 mL/kg 以上の時，血清フェリチン 500 ng/mL 以上の時は，血清フェリチンが正常化するまで，定期的に左記の検査を行う

（COG ガイドラインより引用改変）

２．化学療法に関連する晩期合併症

抗がん剤	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
全ての化学療法共通	歯の異常 歯 / 歯根の発育異常 歯根が細い / 短い エナメル質異形成症	患者因子 がん治療中永久歯未萌出（特に５歳未満）	歯科検診と歯牙クリーニング ６か月毎	・フッ素塗布など，定期的な口腔内ケア ・ベースラインとして，歯根の発達評価を歯科処置の前にパノラマ撮影を行う
アルキル化剤 シクロホスファミド（CPM） イホスファミド（IFM） ブスルファン（BUS） ニトロソウレア メルファラン プロカルバジン チオテパ ダカルバジン テモゾロミド	性腺機能不全 思春期の遅発 / 進行停止 性腺機能低下症 不妊 肺線維症 尿路への毒性 出血性膀胱炎 膀胱線維症 腎毒性 尿細管アシドーシス Fanconi 症候群	治療因子 MOPP ≧ ３クール BUS ≧ 600 mg/m^2 CPM ≧ 7.5 g/m^2 IFM ≧ 60 g/m^2	二次性徴（発現，速度） Tanner stage 精巣容積の計測 血液検査 FSH，LH テストステロン，E_2 14 歳でベースライン測定，また二次性徴発現の遅れが認められた時	・アルキル化剤による性腺毒性は，個人差が非常に大きい。治療が終了し数年後に妊孕性が回復することもある ・性腺機能低下症の患者は骨密度評価 ・二次性徴の遅発，ホルモンレベル異常の持続，あるいは性腺機能低下のためのホルモン補充がある患者は，内分泌 / 泌尿器科医への紹介 ・不妊症評価は生殖内分泌 / 泌尿器科医へ紹介し，生殖補助医療に関する助言を行う
	急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群	治療因子 薬剤投与 10 年以内 大量のアルキル化剤累積投与量，あるいは複数アルキル化剤の併用	CBC/ 白血球分画 薬剤使用後 10 年間，１年に１回	・臨床症状・検査異常がある場合は骨髄検査
白金製剤 カルボプラチン（CBDCA） シスプラチン（CDDP）	腎毒性 尿細管障害 腎不全 聴覚への毒性 感音性難聴 耳鳴り，めまい 末梢感覚神経障害	治療因子 CDDP ≧ 200 ～ 300 mg/m^2 大量 CDDP 腎・全脳 / 耳への照射を併用	腎機能検査 BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，CO_2，Ca，Mg，PO_4 検尿 １年に１回 聴覚検査 神経学的検査	・高血圧，蛋白尿，あるいは進行性の腎不全を呈する患者に関しては腎臓専門医との相談 ・進行性難聴者の補聴器に関する助言 ・聴覚障害のある子どもへの言語聴覚療法

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

<table>
<tr><th>抗がん剤</th><th>起こりうる
晩期合併症</th><th>リスク因子</th><th>定期的評価</th><th>健康相談と
考慮すべきこと</th></tr>
<tr><td>代謝拮抗薬
メトトレキサート（MTX 大量）
シタラビン（Ara-C 大量）
MTX/Ara-C 髄注</td><td>認知障害
記憶障害・処理速度・学習障害，IQ の低下
症候性白質脳症
骨密度の低下</td><td>患者因子
治療時年齢＜３歳
治療因子
全脳照射 ≥ 24 Gy</td><td>神経心理学的評価
神経学的検査
１年に１回
骨密度測定</td><td>・臨床症状が認められる時 MRI・CT
－白質：拡散強調 MRI
－微小血管損傷：拡散強調 Gd-MRI
－石灰化：CT
・臨床症状が認められた時，神経学的フォローアップ</td></tr>
<tr><td>代謝拮抗薬
メルカプトプリン（6MP）
チオグアニン（6TG）</td><td>肝機能障害
肝中心静脈閉塞症</td><td>併存疾患 / 状況
慢性ウイルス性肝炎</td><td>肝機能：ALT，AST，T.Bil</td><td>・肝臓機能障害が長引く患者へは，ウィルス性肝炎の検査，消化器 / 肝臓専門医への紹介</td></tr>
<tr><td rowspan="2">アントラサイクリン系
ダウノルビシン
ドキソルビシン
ピノルビン
エピルビシン
イダルビシン
ミトキサントロン</td><td>心毒性
心筋症，不整脈
心機能障害
注：JPLSG 提案の換算表（資料）
<table><tr><th>薬剤名</th><th>JPLSG</th></tr><tr><td>ドキソルビシン</td><td>1</td></tr><tr><td>ダウノルビシン</td><td>0.83</td></tr><tr><td>イダルビシン</td><td>5</td></tr><tr><td>ミトキサントロン</td><td>4</td></tr><tr><td>ピラルビシン</td><td>0.6</td></tr><tr><td>エピルビシン</td><td>0.67</td></tr></table></td><td>治療因子
薬剤累積投与量：左注
ドキソルビシン換算 ≥ 250 mg/m²，乳児では投与量に関わらず胸部照射 ≥ 30 Gy</td><td>心機能評価：心エコー，心電図，胸部 XP</td><td>・左心室機能障害，不整脈，補正 QT 時間の延長など検査評価で潜在性の症状が認められる患者への助言
・ハイリスク患者 ≥ 300 mg/m²，または，＜ 300 mg/m² 以下でも胸部への放射線治療を行った患者が，妊娠あるいは妊娠を予定している場合，心臓の検査</td></tr>
<tr><td>急性骨髄性白血病</td><td>治療因子
薬剤使用から５年未満</td><td>CBC/ 白血球分画
薬剤使用後，10 年間，１年に１回</td><td>・臨床症状・検査異常がある場合は骨髄検査</td></tr>
<tr><td>ステロイド
デキサメタゾン
プレドニゾロン</td><td>骨密度の低下
骨壊死（虚血性壊死）
白内障</td><td>患者因子
治療時年齢が高いほどリスクも上昇
治療因子
ステロイド累積：プレドニゾロン換算投与量 ≥ 9 g/m²</td><td>骨密度評価（DEXA）
骨・関節 MRI
眼の検査
１年に１回</td><td>・ビタミンＤの毎日摂取（200 IU/ 日）とカルシウムの適量摂取
・骨粗鬆症や薬物療法
・異常の結果が出た場合またはその症候が発症した場合，整形外科医へ相談
・白内障発症の場合，眼科医と相談</td></tr>
</table>

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

抗がん剤	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
植物アルカロイド ビンブラスチン ビンクリスチン	末梢性感覚・運動神経障害 反射消失，下垂足 感覚障害	治療因子 白金系化学療法薬剤やゲムシタビンあるいはタキサンとの併用	神経学的検査 治療終了後２～３年間は１年に１回	・神経障害の症候を示す患者へは理学療法 ・理学療法と作業療法によって上肢機能評価 ・神経障害性疼痛に対して抗けいれん薬を検討
エピポドフィロトキシン エトポシド（VP16） テニポシド（VM26）	急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群	治療因子 週１～２回の投与 薬剤投与から５年以内	CBC/ 白血球分画 薬剤使用後，10 年間は１年に１回	・臨床症状・検査異常がある場合は骨髄検査
その他 ブレオマイシン	肺毒性 間質性肺炎，肺線維症	総投与量 ≧ 400 U/m² （小児では 60 ～ 100 U/m² で傷害がみられる）	胸部 X 線 呼吸機能検査	・喫煙を避ける / 禁煙することへの助言 ・インフルエンザや肺炎球菌のワクチン
アクチノマイシン-D アスパラギナーゼ	特別な晩期合併症の報告なし			
生物免疫療法	特になし			（例：G-CSF，IL-2 インターロイキン-2，エリスロポエチン）
分子標的薬 イマチニブ	低身長（骨代謝障害）		成長曲線	

（COG ガイドラインより引用改変）

３．放射線治療に関連する晩期合併症

照射部位	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
全照射野 （TBI を含む）	二次的な良性もしくは悪性腫瘍 照射した部位または周辺 異形性母斑：皮膚癌 基底細胞癌 扁平上皮癌 メラノーマ	患者因子 がん遺伝子 （例：*p53*，*RB1*，*NF1*） 治療時年齢が低い 治療因子 大量累積照射線量 照射体積が大きい アルキル化剤を使用	照射部位の皮膚・軟部組織 視診と触診 １年に１回	・臨床症状が認められる場合，外科医 and/or 腫瘍専門医の相談 ・皮膚科医による特異な母斑の観察と評価 ・臨床的症状が認められる場合，腫瘍専門医による診察
全照射野 （TBI 以外）	皮膚の変化 線維症 毛細血管拡張性運動失調症 永久脱毛症 皮膚色素沈着による皮膚の色の変化	患者因子 治療時年齢が低い 治療因子 総照射線量 ≥ 40 Gy 分割照射の１回線量が大きい（例：≥ ２Gy）	照射部位の皮膚検査 １年に１回	
	悪性骨腫瘍 筋骨格系発育の問題 発育障害あるいは非対称の発育 座高の短縮（体幹部の照射） 四肢長の非対称	患者因子 治療時期が思春期 がん遺伝子 （例：*p53*，*RB1*，*NF1*） 治療因子 大量照射線量 アルキル化剤を併用	照射部位の骨の触診 １年に１回 診察 身体計測 身長，体重，座高，四肢長を含む 成長曲線	・症状が出たらすぐに知らせるよう患者に助言（例：骨痛，骨量の変化，長引く発熱） ・臨床症状が認められた場合，X 線やそのほかの画像診断 ・腫瘍専門医による診察 ・再建術が必要と思われる場合は整形外科 / 形成外科医へ相談
全照射野 （40 Gy 以上）	放射線治療関連骨折	治療因子 骨へ 50 Gy 以上の照射 骨皮質への手術歴	痛み，腫れ，骨の変形がみられた時 骨 X 線写真	・臨床的に異常が認められた場合，整形外科医を受診する
全脳 頭頸部 （TBI を含む）	中枢神経腫瘍（良性，悪性）	患者因子 治療時年齢が低い 神経線維腫症 治療因子 大量照射線量	頭痛，嘔吐，認知，運動，または感覚障害 けいれん発作やそのほかの神経学的症状 １年に１回 神経学的検査 １年に１回	・症状が認められる患者へは脳の MRI ・神経線維腫症の患者へは，放射線治療終了２年後から脳の MRI を隔年で行うことを考慮 ・組織診断 and/or 切除に関しては脳神経外科医に紹介

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

照射部位	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
	神経認知障害 　記憶障害・処理速度・学習障害，IQ の低下 症候性白質脳症 脳血管の合併症 　脳梗塞 　もやもや病 　閉塞性脳血管病変 頭蓋顔面異常 慢性副鼻腔炎 白内障 口腔乾燥症・唾液腺機能障害 歯の異常	患者因子 　治療時年齢が低い 　原発性中枢神経腫瘍 　中枢神経浸潤 治療因子 　以下の薬剤の併用療法 　－デキサメタゾン 　－メトトレキサート 　－シタラビン	評価・検査を専門家へ依頼 神経学的検査 　１年に１回 頭部 MRI/ 頭部 CT 耳鼻科・眼科・歯科検査とスクリーニング	・神経認知障害の患者は，地域の教育機関，あるいは専門病院へ紹介 ・教育的支援，and/or 生活技能訓練の実行を依頼する ・向精神薬の使用，あるいは根拠に基づいたリハビリテーションを考慮 ・職業リハビリテーション関連の社会的支援組織，あるいは発達障害が認められる場合は支援サービス組織へ紹介 ・耳鼻科・眼科への紹介 ・歯科・口腔外科への紹介
	肥満 メタボリック症候群 成長ホルモン欠損症 思春期早発	患者因子 　治療時年齢が低い 治療因子 　高用量照射	成長曲線 BMI Tanner stage 採血 　FSH，LH，テストステロン，E_2，プロラクチン	・脂質代謝異常，高血圧，耐糖能障害，インスリン抵抗性などの他の合併症についても評価を考慮 ・栄養指導 ・脂質代謝異常や高血糖症を呈する患者へは内分泌医へ紹介
全脳 頭頸部 （40 Gy 以上）	高プロラクチン血症 中枢性甲状腺機能低下症 ゴナドトロピン欠損症 中枢性副腎機能不全 放射線骨壊死	治療因子 　高用量照射	採血 　FSH，LH，テストステロン，E_2，プロラクチン，TSH，FT4 　血清コルチゾール 歯科検診	・精密検査およびホルモン補充療法に関して内分泌学的検討 ・骨壊死に関しては，画像検査（X 線，CT，MRI）が診断に役立つ可能性がある。確定診断には生検
全脳 頭頸部 （30 Gy 以上）	眼への毒性 　眼窩の形成不全など 耳毒性 　伝音性・感音性難聴	患者因子 　治療時年齢が低い 治療因子 　高用量照射 　白金薬剤併用	眼科医による評価 耳鏡検査 聴覚検査	・視聴覚障害がある場合は，地域の教育機関，あるいは専門病院へ紹介し，教育的支援 ・難聴の子どもに対しては言語聴覚療法を行う
全脳・脊髄 頭頸部・胸部・マントル照射 TBI，TLI	甲状腺結節 甲状腺癌 甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症	患者因子 　治療時年齢が低い女性 治療因子 　高用量照射 　照射野に甲状腺が含まれている場合	甲状腺検査 　TSH，FT4 　１年に１回 触診	・触診で結節があれば，超音波検査と穿刺吸引細胞診 ・診断のための生検や甲状腺摘出のために内分泌医や外科医へ相談

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

照射部位	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
全脳・脊髄 頸部・胸部・マントル照射 TBI，TLI （40 Gy 以上）	頸動脈疾患 鎖骨下動脈疾患		頸動脈の雑音 神経学的検査上の異常 上腕と橈骨動脈拍の減少 上腕の血色が悪い 皮膚が冷たい 血圧の左右差	・臨床症状が認められた場合，頸動脈血管のドップラー超音波検査。 ・臨床症状が認められた場合，MR アンギオグラフィーや拡散強調画像による MRI と心臓血管外科へ相談
胸部，縦郭，マントル照射 TBI，TLI （20 Gy 以上）	乳癌	患者因子 乳癌の家族歴 治療因子 高用量照射 放射線治療終了後経年が長い（≥ 5 年） アルキル化剤使用の女性はリスクが軽減	乳房検査 思春期到来から 25 歳まで 1 年に 1 回，25 歳以後 6 か月毎 マンモグラフィー 乳房の MRI 乳房超音波検査	・胸にしこり，あるいは疑わしい画像が認められた場合，診断のための乳腺外科へ相談
胸部，縦郭，マントル照射 TBI，TLI	乳房組織の形成不全 肺毒性 肺線維症 / 間質性肺炎 心毒性 心不全，冠動脈疾患 心筋症，心膜炎，心膜線維症	患者因子 思春期前の放射線治療 治療因子 思春期前乳房芽への≥ 10 Gy 照射	乳房検査 １年に１回 胸部 X 線 呼吸機能検査 心雑音 心電図，心エコー	・成長期が完了した時点で乳房再建術に関して外科に相談 ・禁煙に関する指導 ・インフルエンザと肺炎球菌の予防接種を行う
腹部（TBI，TLI も加味する） （40 Gy 以上）	機能性無脾症	治療因子 全脾臓への高用量照射	発熱性疾患罹患時重篤度評価と可能性のある感染源の判定 血液培養	・肺炎球菌，髄膜炎菌，また Hib のワクチン接種による予防
脊髄・頸部・胸部・腹部（TBI，TLI も加味する） （30 Gy 以上）	食道狭窄 肝線維症 肝硬変 胆石 腸閉塞 慢性腸炎 瘻孔，狭窄 結腸・直腸癌 出血性膀胱炎 尿路毒性	治療因子 高用量照射 放射線類似作用を持つ化学療法 外科手術	臨床症状の評価 嚥下障害，胸やけ 黄疸，肝腫大 腹痛，嘔吐 便秘，下痢 血液検査 肝機能 検尿 画像診断（必要時） 大腸内視鏡検査	・内科的な対応で効果が見られない場合，外科的な対応を検討 ・症状が認められる場合，外科 and/or 消化器医の診察 ・必要に応じて外科医 and/or 腫瘍専門医への紹介 ・尿培養陰性の肉眼的血尿，尿閉，あるいは排尿障害のある患者は泌尿器科医へ紹介

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

照射部位	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期的評価	健康相談と考慮すべきこと
脊髄（腰髄，仙髄，全脊髄） 腹部 骨盤 泌尿生殖器	腎毒性 膀胱癌 子宮脈管機能不全 　自然流産，新生児死亡，低出生体重児，胎位異常，早産 性腺機能不全（卵巣・精巣） 膣線維化 / 狭窄	治療因子 　放射線類似作用を持つ化学療法 　外科手術	検尿 血液検査 　腎機能 妊娠・出産歴 二次性徴（発現，速度） 　Tanner stage 　精巣容積の計測 血液検査 　FSH，LH，テストステロン，E_2	・高血圧，蛋白尿，また進行性腎不全の場合，腎臓専門医への紹介 ・尿培養陰性の肉眼的血尿がある場合は泌尿器科医へ紹介 ・妊娠期間中はハイリスク分娩ケア ・思春期遅発，継続的ホルモンレベルの異常あるいは性腺機能低下の患者へのホルモン補充療法に関しては，内分泌内科 / 産婦人科へ紹介
脊髄・頸部・胸部・腹部 TBI，TLI	側弯症 後弯症	患者因子 　低年齢での照射 　傍脊髄発生の悪性腫瘍 治療因子 　片側の照射，手術	脊椎検査 　成長が完了するまで１年に１回。思春期は検査頻度を増やす	・身体診察にて弯曲が認められる患者では，脊椎Ｘ線写真撮影を行う ・Ｘ線検査結果に異常があれば，整形外科医を受診する
放射性ヨード治療	甲状腺機能低下 涙管萎縮		身長・体重・診察 甲状腺検査 　１年に１回，TSH，FT4 過剰流涙 　１年に１回	・妊娠前に甲状腺の機能評価 ・医療的な対応には内分泌医と相談 ・臨床的問題が認められる場合，眼科医との相談
全身 MIBG 内照射（治療量）	甲状腺機能低下		身長・体重・診察 甲状腺検査 　１年に１回，TSH，FT4	・妊娠前に甲状腺の機能評価 ・医療的な対応には，内分泌医と相談

（COG ガイドラインより引用改変）

４．造血細胞移植に関連する晩期合併症

治療内容	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期評価	健康相談と考慮すべきこと
造血細胞移植	急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群	治療因子 放射線療法 エトポシド アルキル化剤 アントラサイクリン 自家移植	CBC/ 白血球分画 移植後 10 年間は１年に１回	・易疲労，顔色が悪い，点状出血，あるいは骨痛が認められた場合にすぐに報告する事の重要性を助言 ・臨床症状が認められた時，骨髄検査を行う
	固形腫瘍	患者因子 治療時年齢が低い Fanconi 貧血 治療因子 放射線治療，TBI 併存疾患 / 状況 Ｃ型肝炎ウイルス感染 慢性 GVHD HPV（女性）	良性・悪性の新生物に対する評価 １年に１回	・過度の日焼けや日焼け器具使用を避ける ・臨床症状が認められた場合，腫瘍専門医を受診する ・慢性 GVHD のある女性では，子宮頸癌発症リスクが増加する可能性があり，婦人科的内診と細胞診）を受けることが推奨される
	リンパ腫	併存疾患 / 状況 慢性 GVHD	リンパ節腫大，脾腫 １年に１回	・臨床症状が認められた場合，腫瘍専門医を受診する
	肝毒性 慢性肝炎 肝硬変 鉄過剰症	治療因子 頻回輸血 肝への照射 代謝拮抗薬の使用 併存疾患 / 状況 慢性 GVHD ウイルス性肝炎 VOD の既往	採血 ALT，AST，ビリルビン，フェリチン	・スクリーニング検査で肝機能検査異常を示す患者では，プロトロンビン時間の測定 ・肝機能検査異常が持続する患者あるいは 1992 年以前に輸血歴がある患者では，ウイルス性肝炎に対するスクリーニング検査が必須
	骨壊死 （虚血性骨壊死） 骨密度の減少	患者因子 移植時年齢≧10歳 治療因子 コルチコステロイド TBI 骨への大量放射線照射 同種移植＞自家移植	理学所見 関節痛，関節腫脹 関節の運動障害 関節の可動域制限 骨密度測定	・骨壊死が疑われる患者では，臨床症状に応じて MRI 検査を行う ・MRI 検査で陽性所見がある患者，臨床症状のある患者では，整形外科医を受診する ・骨粗鬆症あるいは薬物療法に関連した多発性骨折の患者へは，内分泌医との相談

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

治療内容	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期評価	健康相談と考慮すべきこと
慢性 GVHD の既往	皮膚毒性 　永久脱毛 　爪の形成異常 　白斑，強皮症 　皮膚の扁平上皮癌 眼球乾燥症（乾性角結膜炎） 口内乾燥症 う歯，歯周疾患 口腔癌（扁平上皮癌）	治療因子 　全脳照射 　眼への照射 　放射線類似作用のある化学療法	皮膚診察 皮膚科診察 眼科診察 歯科診察	・障害判明後は眼科医による継続的なフォローアップ
	肺毒性 　閉塞性細気管支炎 免疫不全症 機能的無脾症 食道狭窄 膣線維化 / 狭窄 関節拘縮	治療因子 　胸部照射 　TBI 　肺毒性を伴う化学療法 患者因子 　活動性慢性 GVHD	胸部 X 線 肺機能検査 血液検査 専門医の画像診断	・禁煙に関する助言 ・肺機能検査 and/or 胸部 X 線に異常が認められる患者では，全身麻酔に先立ち，再評価を考慮する ・症状が認められる患者では，手術 and/or 専門科医に相談する

（COG ガイドラインより引用改変）

５．手術に関連する晩期合併症

治療内容	起こりうる晩期 合併症	リスク因子	定期評価	健康相談と 考慮すべきこと
切断術	切断に関連した合併症 外見上の（美容的）障害 機能的，行動的な制限 残肢の機能障害 幻肢痛，神経痛，筋骨格痛 エネルギー消費の増大 QOL と機能性の低下 心理社会的適応障害	患者因子 骨格が未成熟 / 成長の過程にある小児 治療因子 切断箇所：片側骨盤離断術 併存疾患 / 状況 肥満，糖尿病 残肢の回復が進まない	残肢機能評価 １年に１回 義足の評価 骨格が成熟するまでは６か月毎，以後１年に１回	・歩行訓練，また非薬物療法による痛みのケアなど，身体的状態の変化がある場合必要に応じて，理学療法科への相談 ・日常生活動作の支援のため，必要に応じて作業療法 ・外見の変化，結婚，妊娠，育児，雇用，保険加入やうつなどに心理社会的 / 社会福祉的カウンセリング ・機能制限を引き起こしたり，増強させない職業を見つけるための助言や職業訓練
患肢温存術	患肢温存術関連の合併症 機能的，行動的な制限，拘縮 慢性感染症 慢性的疼痛，筋骨格痛 四肢長差 エネルギー消耗の増大 線維症 人工関節の不具合 成長に伴う人工関節の再置換 QOL の低下 妊娠 / 分娩に伴う合併症	患者因子 手術時年齢が低い，急速な成長期，骨格が未成熟 治療因子 脛骨人工関節 再建に生物由来材料の使用 併存疾患 / 状況 人工関節の感染症 肥満 健康に影響する行動 過剰運動，運動不足	残肢機能評価 １年に１回，臨床上問題が認められた時 患肢のＸ線撮影 １年に１回 整形外科医による評価 骨格が成熟するまでは６か月毎，以後１年に１回	
中心静脈 カテーテル	血栓，血行障害 カフ感染やカテーテルルート感染		静脈うっ血，腫脹 以前のカテーテル留置部位の疼痛	
膀胱切除	膀胱切除に関連した合併症 慢性尿路感染症 腎機能障害 膀胱尿管逆流，水腎症 リザーバーの結石 新膀胱の自然穿孔 ビタミン B_{12}/ 葉酸塩 / カロチン不足（回腸利用膀胱形成術）		泌尿器科的評価 １年に１回 ビタミン B_{12} レベル 膀胱切除５年後より１年に１回	
眼球摘出	美容的問題 義眼の不具合 眼窩の低形成	患者因子 （眼球）摘出時年齢が低い 治療因子 放射線治療の併用	義眼技工士による評価 眼科医による評価 １年に１回	・眼球摘出後の外見の変化や視機能障害による心理的障害を持つ患者への心理的なサポート ・必要に応じ職業訓練を行う

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

治療内容	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期評価	健康相談と考慮すべきこと
子宮摘出	骨盤底の機能障害 尿失禁 性機能障害		心理社会的評価 腹痛，不随意性排尿 性交疼痛症 　１年に１回	・卵巣が残っている患者へは，生物学的に親となるための代理母に関する助言 ・代理母による挙児希望の患者は生殖内分泌医に紹介する
開腹術	癒着 腸閉塞	治療因子 　放射線治療の併用	臨床症状 　圧痛，筋性防御，腹部膨満など消化管閉塞の臨床症状がみられる場合	・消化管閉塞が疑われる場合，腹部単純Ｘ線写真 ・内科的保存治療の効果がみられない場合，外科医との手術の検討
腎摘出術	腎毒性 　蛋白尿 　過剰ろ過 　腎不全	患者因子 　Denys-Drash 症候群 　WAGR 症候群，両側 Wilms 治療因子 　他の腎毒性を伴う治療法と併用：放射線 / 化学療法	検尿 血圧 採血 　BUN.クレアチニン，Na，K，Cl，CO_2，Ca，Mg，PO_4	
脳神経手術－脳	認知障害 運動 and/or 感覚障害 けいれん発作 水頭症 シャント機能不全	患者因子 　低年齢での治療 治療因子 　切除部位と範囲	神経心理学専門家・理学療法家・神経医・脳外科医による評価	・認知障害の患者は，地域の教育機関，あるいは専門病院へ紹介 ・後遺症が残る患者へは言語・理学・作業療法へ
脳神経手術－脊髄	神経因性膀胱（過敏性膀胱） 尿失禁 神経因性大腸 大便失禁 性機能障害	患者因子 　脊髄 / 馬尾の腫瘍 治療因子 　腰髄 / 仙髄 / 馬尾に照射≥ 45 Gy	問診による評価 　切迫尿 / 頻尿 / 尿失禁 / 尿閉 / 排尿障害 / 夜間多尿 　便秘 / 漏便 性機能	・慢性的宿便や漏便が認められる場合，消化器医と相談 ・明確な問題が認められる場合，泌尿器科医による助言
卵巣固定術	卵巣固定術に関連した合併症 　正常な卵巣機能にもかかわらず不妊，性交痛 　症候的な嚢胞卵巣 　腸閉塞，骨盤腔癒着	治療因子 　卵巣への照射 　卵管卵巣の移動 　特に卵巣の側方移動固定術	腹痛 骨盤痛 性交痛 卵巣機能が正常であるにもかかわらず不妊	・身体的問題や障害の既往あるいは発症の可能性がある患者へは婦人科医へ相談

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

治療内容	起こりうる晩期合併症	リスク因子	定期評価	健康相談と考慮すべきこと
卵巣摘出 （片側）	早発閉経	治療因子 以下との併用 －骨盤照射 /TBI －アルキル化剤	二次性徴（発現，速度） Tanner stage 血液検査 FSH，LH，E_2	・現在月経がある女性への高齢分娩に関する注意を促す助言 ・避妊の必要性の助言
卵巣摘出 （両側）	性腺機能低下症 不妊		骨密度評価	・ホルモン補充療法（HRT）の開始に関する婦人科，内分泌医との相談
精巣摘出術	性腺機能低下症 不妊	治療因子 骨盤 / 精巣への照射・アルキル化剤投与歴	二次性徴（発現，速度） Tanner stage 精巣容積の計測 血液検査 FSH，LH テストステロン	・片側精巣の患者へは：低テストステロンの症候が認められる場合ホルモン測定 ・両側精巣摘出の患者：性腺機能低下症のある男子は，11歳時ホルモン療法開始前評価を内分泌医に依頼
骨盤の手術 膀胱摘出	尿失禁 尿管閉塞 大便失禁 性機能障害 陰嚢水腫（男性）	患者因子 脊髄 / 馬尾の腫瘍 治療因子 後腹膜リンパ節の郭清 広範囲の骨盤切除 膀胱，骨盤 / 腰仙髄照射	問診による評価 切迫尿 / 頻尿 / 尿失禁 / 尿閉 / 排尿障害 / 夜間多尿 便秘 / 漏便 性機能	・慢性的宿便や漏便が認められる場合，消化器医と相談 ・明確な問題が認められる場合，泌尿器科医による助言 ・陰嚢水腫の場合，泌尿器科医との相談
肺葉切除術 肺転移巣切除 肺の楔状切除	肺機能障害	治療因子 肺毒性のある化学療法の併用 －ブレオマイシン －ブスルファン －ニトロソウレア 健康に影響する行動 喫煙	胸部レントゲン 呼吸機能検査	・喫煙を避ける / 禁煙することへの助言 ・インフルエンザや肺炎球菌のワクチン
脾臓摘出	無脾症		発熱性疾患罹患時重篤度評価と可能性のある感染源の判定 血液培養	・肺炎球菌，髄膜炎菌，また Hib のワクチン接種による予防
甲状腺摘出	甲状腺機能低下		身長・体重・診察 甲状腺検査 １年に１回 TSH，FT4	・妊娠前に甲状腺の機能評価 ・医療的な対応には，内分泌医との相談

（COG ガイドラインより引用改変）

6．がんスクリーニングガイドライン

発症部位	リスク因子	定期評価	健康相談と考慮すべきこと
乳房	胸部照射≥ 20 Gy *BRACA1*，*BRACA2*，*ATM* 変異 40 歳以上 乳癌の第一度近親家族歴 早発月経，遅発閉経 55 歳以上 最初の出産が 30 歳以上 妊娠経験無し 肥満 ホルモン補充療法	標準リスク症例（米国がん学会 ACS 推奨） 医師による乳房の触診検査 　20 ～ 39 歳は３年毎，40 歳以降は１年に１回 マンモグラフィー 　40 歳以降，１年に１回 ハイリスク症例 乳房の自己検診 　思春期発来以後，毎月 医師による乳房の触診検査 　思春期発来から 25 歳まで１年に１回以後半年毎 マンモグラフィー 　放射線治療終了から８年経過，または 25 歳になったときの，どちらか遅い方で１年に１回 乳房の MRI	・ハイリスク患者へは，思春期発来から毎月自己検診を行う必要性を助言 ・標準リスクの場合，現行の ACS ガイドラインに沿って，40 歳で開始する定期スクリーニングに関する説明 ・臨床的に問題がある場合，外科医 and/or 腫瘍専門医が診察
子宮頸部	子宮頸部異形成の病歴 出生前ジエチルスチルベストロールへ曝露 ヒトパピローマウイルス（HPV）感染 免疫抑制 慢性ステロイド使用 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性 慢性 GVHD	標準リスク症例（米国がん学会 ACS 推奨） 骨盤の検査 　１～２年に１回 子宮頸部スメア	・HPV ワクチン接種のリスク / 利点の助言 ・臨床上問題が認められる場合，婦人科 and/or 腫瘍専門医による相談
大腸・直腸	高脂肪 / 繊維質不足の食生活 50 歳以上 肥満 腹部に 30 Gy 以上の照射 潰瘍性大腸炎，消化管の悪性腫瘍，大腸ポリープまたは肝芽腫の病歴 家族性ポリポーシス 大腸・直腸またはポリープの家族歴	標準リスク症例（米国がん学会 ACS 推奨） 便潜血 　50 歳で開始，１年に１回 　あるいは二重造影注腸：50 歳で開始，５年毎 　あるいは大腸内視鏡検査：50 歳で開始，10 年毎 ハイリスク症例 大腸内視鏡検査 　５年毎（少なくとも）検査の結果によってはより頻回に。治療終了から 10 年から，あるいは 35 歳からのどちらか遅い方の時点で検査開始	・臨床上問題が認められる場合，消化器医，外科医 and/or 腫瘍専門医による相談
子宮内膜	遺伝性非ポリポーシス性大腸癌のリスク，あるいは病歴	ハイリスク症例（米国がん学会 ACS 推奨） 子宮内膜の生検 　１年に１回，ハイリスクの場合は 35 歳で開始	

（次頁へつづく）

（前頁よりつづき）

発症部位	リスク因子	定期評価	健康相談と考慮すべきこと
肺	肺への放射線治療 喫煙・副流煙（非喫煙者の） 職場でのアスベスト，ヒ素，放射線への曝露	ハイリスク症例（米国がん学会 ACS 推奨） 労作時呼吸困難 　１年に１回，臨床上問題が認められた場合 肺の検査 　１年に１回，臨床上問題が認められた場合	・臨床上の問題が認められる場合，画像診断，そして外科医 and/or 腫瘍専門医による検討
口腔	頭部 / 脳 / 頸部への照射，TBI 急性 / 慢性的 GVHD 喫煙・アルコール暴飲・過度の日焼け	ハイリスク症例（米国がん学会 ACS 推奨） 口腔内検査 　１年に１回	・臨床上の問題が認められる場合，頭頸部 / 耳鼻咽喉医による検討
前立腺	年齢が高いほど（特に 40 歳以降） 一親等の近親に前立腺癌の家族歴	全小児がん経験者 　臨床医は前立腺癌に関していつでも患者と話し合う備えを要する	・臨床上の問題が認められる場合，泌尿器 and/or 腫瘍専門医による検討
皮膚	放射線治療既往 メラノーマ / 皮膚癌の病歴あるいは家族歴 異形成母斑 若年時重篤な日焼けの経験	ハイリスク症例 皮膚の自己検診 　毎月 皮膚検査 　照射部位の皮膚病変と色素性母斑に注意して行う	・臨床上の問題が認められる場合，外科医，皮膚科医，and/or 腫瘍専門医による検討
精巣	停留精巣の病歴 精巣癌の病歴・家族歴 性器発育異常の病歴 Klinfelter 症候群		
一般的な健康診断		米国予防医学作業部会（USPSTF）による推奨を参照 www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm	・小児がん経験者は年齢別に標準化された推奨検査に基づいた一般的な健康管理を行う ・USPSTF で推奨している予防的管理には高血圧，肥満，うつ病，喫煙と過度の飲酒に関する検査が含まれる。また一部の群に対しては脂質異常，性感染症や糖尿病の検査も付け加えるとしている。さらに心臓血管疾患，そして骨粗鬆症やそのほかの疾患に関する助言も受ける必要がある ・全小児がん経験者への免疫機能の状態を検査し，問題が認められた場合，再免疫を行う ・移植を受けた患者へはCDCのガイドラインに沿って再免疫の予防接種を行う

訳：井上 富美子
監訳：JPLSG 長期フォローアップ委員会ガイドライン作成委員会

（COG ガイドラインより引用改変）

謝　辞

本書を上梓するにあたり，大変大勢の方にお世話になりました。

本ガイドラインの内容の相談にのっていただきましたJPLSG長期フォローアップ委員会現委員および前委員の皆様，度重なる会合のご援助をしていただきましたJPLSGの堀部敬三氏はじめ関係各位，多大な経済面でのご援助を賜りましたNPO法人ゴールドリボン・ネットワークの松井秀文氏，内分泌学的な内容に関してのご指導をいただきました国立成育医療研究センターの横谷進氏，巻末資料の「COGガイドラインの要約」の翻訳にご尽力いただきましたNPO法人ミルフィーユ小児がんフロンティアーズの井上富美子様に心より感謝申し上げます。

JPLSG長期フォローアップ委員会
長期フォローアップガイドライン作成
ワーキンググループメンバー一同

索　引

和文

◆あ行

悪性黒色腫 ……251,254,279
アクチノマイシンD
……110,132,186,278
アクラルビシン ……18,48
アドリアマイシン ……48,64,110
アミノグリコシド（系抗生物質）
……259,270
アムホテリシンB……270
アルキル化剤 …155,181,270,278
アントラサイクリン
……107,132,278
――系薬剤 ……18,33,64,91,
110,184,279,303
移行上皮癌 ……22,68
萎縮 ……159,253
イダルビシン ……18,48,279
イトラコナゾール……236
易疲労（感）……270,280,302
イホスファミド
……73,89,111,130,279
インスリン抵抗性…21,35,43,157
インヒビンB……27,124,157,274
インフルエンザ……315
――ワクチン ……266,314
ウイルス性肝炎……113
ウェクスラー記憶検査……239
うっ血性心不全 …58,97,118,154
運動麻痺 ……234,237
エストラジオール
……21,51,88,123,124,274
エトポシド …23,30,38,53,69,82,
92,134,146,165,172,185,279
エピポドフィロトキシン……278
エピルビシン ……18,48,279
横紋筋肉腫……130
オルソパントグラフィ……255

◆か行

海綿状血管腫 ……24,40,235,280
過覚醒症状……284
化学療法 ……18,33,312
顎関節症……255
顎骨壊死 ……253,255
下肢原発例……160
仮性半陰陽……109
片側卵巣摘出……276
ガバペンチン……236
カルシニューリン阻害剤……270
カルボプラチン ……86,104,134,
162,169,178,279
カルムスチン……279
肝移植例……108
感音性聴力障害……259
眼窩……257
肝芽腫……104
眼窩内容除去術……175
眼窩の発育不全 ……94,151
肝硬変 ……98,113
患肢温存術 ……128,160
患肢短縮……159
間質性肺炎……154
冠状断 T1 強調画像……45,253
肝切除例……108
関節の可動域制限 ……159,253
肝線維症 ……59,98,113,141
感染症 ……303,312
肝中心静脈閉塞疾患 ……110,268
ガンマグロブリン大量療法…314
記憶障害……239
義肢 ……128,159
器質性精神障害……284
基底細胞癌 ……251,254,279
逆Y照射 ……73
脚長差 ……102,128,160,252
逆行性射精……276
急性骨髄性白血病 ……29,280
急性放射線誘導性肝疾患……113
急性リンパ性白血病 ……18,237
胸部照射 ……261,165
虚血性心疾患…58,97,118,154,262
挙児 ……61,124
筋緊張 ……159,253
筋肉量 ……159,252,253
筋力 ……159,252,253
――低下 ……235,236,240,303
空腹時血糖 ……21,75,158
グッドイナフ人物画知能検査
……239
クレアチニンクリアランス
……60,73,114
けいれん ……234,240
血圧 ……25,71,124,261
血漿 BNP ……261
血清コルチゾール……244
血清コレステロール……262
血清フェリチン……268
幻肢痛……128
原発性甲状腺機能亢進症……245
顕微鏡下精巣内精子採取術…276
顕微鏡的血尿 ……87,105,122
口腔ケア……256
口腔底癌 ……27
高血圧 ……20,66,122,
154,270,271,303
高次脳機能……239
甲状腺エコー（検査）…26,42,280
甲状腺癌 ……26,244,279
甲状腺機能低下（症）
……41,244,302
甲状腺結節 ……26,27,41,244,245
甲状腺触診 ……26,280
甲状腺切除術……245
抗精子抗体……276
拘束性肺障害……118
後側弯 ……75,100
硬直 ……234,237
後頭蓋窩……259
――の手術……195
口内法……255
高尿酸血症……271
後腹膜原発神経芽腫……102
後腹膜リンパ節郭清術……276
抗ミュラー管ホルモン
……124,157,274,276
後弯症……158

語音聴力検査……259
股関節 MRI……19,45,253
呼吸障害……266
コース立方体組合せテスト…239
骨壊死……251
骨減少性……252
骨髄異形成症候群……280
骨髄検査……280
骨粗鬆症 ……186,247
骨軟骨性外骨腫 ……252,281
骨肉腫……121
骨年齢 ……35,82
骨盤 MRI ……156
骨盤形成不全
……61,74,100,116,156
骨密度 ……19,81,122,253
——低下 ……19,65,251,252
ゴナドトロピン分泌異常……242
混合性聴力障害……259

◆さ行

サイログロブリン
……26,56,245,280
鎖骨下動脈疾患 ……95
左室拡張能……263
左室駆出率……263
ザナミビル水和物……315
歯牙異常 ……77,86,151,193
視覚・運動成熟度……239
視機能低下 ……94,151
子宮頸癌ワクチン……315
子宮低形成……74,100,116,156
シクロスポリン ……248,270
シクロホスファミド
……21,36,67,73,89,111,
130,146,172,279
歯根形成不全 ……93,151
歯根短小化……256
歯周症 ……255,256
思春期早発 ……25,189
視床下部下垂体 ……195,242,274
耳浸潤 ……78
シスタチンC……270
シスプラチン …86,104,134,162,
169,178,236,278,279
——換算（量） ……105,122
シタラビン髄注 ……23
失調 ……234,237
耳鼻科的合併症……192
耳鳴 ……87,94,123
若年者の乳癌検診 ……58,70,96
射精不能……276
重心動揺検査 ……79
重粒子線照射……127
手根骨X線写真 ……25,82
純音聴力検査……78,105,123,259
小歯症 ……93,151
小線源治療……175
上前腸骨棘……252
食道狭窄 ……98
腎萎縮 ……99,120
心エコー ……18,71,124,261
心機能障害 ……18,29,107,132
腎機能障害 ……178,248
心筋障害 …58,71,97,118,140,154
神経芽腫 ……86
神経膠腫……279
神経性疼痛 ……235,236
神経線維腫症Ⅰ型 ……278,280
心血管障害 ……97,118,154
腎障害……86,98,104,162,169,249
新生児聴力スクリーニング …87
腎切除……271
心的外傷後ストレス障害……284
腎摘出……303
心電図 ……18,71,124,261
腎尿路障害……90,112,131,182
新版K式発達検査……238
審美性障害……256
心不全……263
腎不全……109
腎明細胞肉腫……113
腎ラブドイド腫瘍……113
心理学的検査……295
心理士 ……40,235
髄芽腫……259
髄腔内投与……294
随時血糖……158
水腎症……272
髄注……23,237,294,295
水痘 ……312,313
水頭症……197
水痘帯状疱疹ウイルス……315
膵内分泌障害……246
髄膜腫……279
睡眠障害 ……284,302
頭蓋圧亢進症状 ……40,280
頭蓋顔面骨変形……136
精子形成能 ……28
精子正常形態率……276
精子保存……243
性腺障害 ……21,51,67,125,
156,171,180
精巣摘出 ……166,274
精巣内精子採取術……276
精巣容積 ……21,51,123,274
成長曲線 ……25,51,252
成長障害……102
成長ホルモン欠乏症……242
成長ホルモン分泌不全……187
脊髄照射 ……194,242
脊柱側弯 ……72,98,100,116,158
脊椎X線写真 ……19,253
舌癌 ……27,57,152
前屈検査法 ……72
全身照射（TBI）……43,237,261,
265,295,303
喘鳴 ……265,266
前立腺切除……274
造血細胞移植 ……31,237,255,
302,312,313
総赤血球輸血量……309
早発閉経 ……21,92,106,111,
125,156,303
側頭骨病変 ……78
側弯（症） ……251,252
組織球症治療……253
ソマトメジンC ……50

◆た行

大腿骨頭壊死……19,65,81,252
大腸癌……75,101,114,155
耐糖能異常 ……20,66,82,101,
116,157,246
大量シクロホスファミド……261
大量シタラビン ……23,237
大量メトトレキサート
……23,185,237

ダウノルビシン
……18,48,64,80,279
唾液腺障害……256
ダカルバジン……279
タクロリムス……248,270
田中ビネーⅤ（検査）…235,238
多発骨型……77
胆管狭窄……108
短根歯……256
胆汁鬱滞……98,113
男性生殖器奇形合併例……109
蛋白尿……122,270,271
チオテパ……94,279
知覚障害……236
膣の線維化……74,100,116,156
知能検査……23,121,286
知能障害……24,54,121
中枢神経系……77,234
中枢神経腫瘍……178
中枢神経変性症……79
中枢性下垂体機能低下症……302
中枢性副腎皮質機能低下症…244
聴覚障害…123,135,163,170,179
聴性脳幹反応
……87,105,123,179,259
腸閉塞……75,101,116,155
聴力低下……87,123
直腸癌……75,101,114,155,279
低身長……20,66,251
ティンパノメトリー検査……259
デキサメタゾン…19,34,49,65,81
テストステロン
……21,51,88,124,274
鉄過剰症……113,309
テモゾロミド……279
伝音性聴力障害……259
電解質補充療法……105
橈骨動脈拍動……152
動作性知能……239
糖質コルチコイド……246
糖質代謝……246
疼痛緩和薬剤……236
糖尿病……75,101,116,157,
246,271,303
頭部 MRI……23,122
動脈狭窄……249
ドキソルビシン……18,29,48,64,
80,110,279
特発性高ナトリウム血症……248
トポイソメラーゼⅡ阻害（作用）
……65,125
ドライアイ……94,151,257

◆な行

生ワクチン……314
二次がん……19,23,127,165,
172,184,278
二次性骨髄異形成症候群
……24,49,125
二次性徴……52,157,275
二次性脳腫瘍……24,54,192,235
二次性白血病……24,125
乳癌……96,117,153,279,280
――検診……97,139,280
乳児急性リンパ性白血病……33
乳腺超音波検査……280
乳腺低形成……96,117,153
乳突洞手術……84
尿酸……25,271
尿崩症……77,248
尿路感染症……303
尿路奇形……109
尿路変更術……271
妊娠分娩歴……274
認知……237
――機能障害……24,121,190
――力検査……23,121
妊孕性……274
脳懐死……191
脳血管閉塞性障害……24
脳室シャント術……256
脳室内投与……294
脳腫瘍……259,303
脳波検査……23,122

◆は行

肺炎球菌ワクチン……61,315
肺活量……154,266
肺楔状切除……265
胚細胞腫瘍……162
肺線維症……69,118,139,
154,165,302
排尿障害……272,273
肺葉切除術……265
白質脳症……24,121,185,237
白内障……20,27,66,151,257
白金製剤……236,259,270
発達指数……295
晩期合併症……13,77
鼻咽頭……259
ビスホスホネート製剤……253
歪成分耳音響放射
……78,87,105,123,179
脾（臓）摘出……256,303
ヒトパピローマウイルス……281
皮膚癌……251
皮膚掻痒感……270
非ホジキンリンパ腫……48,237
肥満……20,25,66,82,
187,246,249,302
ピラルビシン…18,48,64,80,110
ビンクリスチン……236
風疹……313
負荷心エコー（検査）……49,125
負荷心電図……49,125
不活化ワクチン……314
腹囲……25,55
副腎機能不全……26,56
腹部片側照射……252
浮腫……270
ブスルファン……38,92,279
不正咬合……94，255
不妊…21,27,92,106,111,125,156
プリンアナログ……314
ブレオマイシン
……57,69,165,186
プレドニゾロン
……19,34,49,65,81,314
プロカルバジン……279
閉塞性肺障害……69,118
弁疾患……97,118,154
片腎（例）……102,271
便潜血検査……155
ベンダー・ゲシュタルトテスト
……239
ベントン視覚記銘検査……239
扁平上皮癌……279
膀胱炎……22,68,127

膀胱癌 ……22,68,73,114,156,273,279
膀胱切除 ……274,303
膀胱線維症 ……73,114,272
膀胱尿管逆流……73,114,156,303
放射線ヨード ……245,302
放射線療法 ……40,295
乏精子症……274
ホジキンリンパ腫 ……64
母体管理……275
勃起不全 ……274,276
ボルテゾミブ……314
ホルモン補充療法……275

◆ま・や行

麻疹 ……312,313
末梢血液検査 ……24,52,280
末梢神経障害 ……235,236
慢性 GVHD（移植片対宿主病）……256,265,266,268,278,303
慢性腸炎……75,101,116,155
マンモグラフィ ……96,153
水・電解質異常……248
ミトキサントロン ……18,48,279
無虹彩症……109
無精子症 ……274,276
ムンプス……313
メチルフェニデート……240
メトトレキサート ……37,53,270
メルファラン ……94,279
免疫不全……312
免疫抑制療法……280
毛細血管拡張……251
網膜芽細胞腫 ……169,278,280
輸血歴……269
予防接種歴……313

◆ら・わ行

ライディッヒ細胞……275
ランゲルハンス細胞組織球症……77
卵細胞質内精子注入法……276
卵巣機能不全（例）…44,124,275
卵巣摘出 ……166,274
リツキシマブ……314
緑内障 ……27,151,257
リンパ球幼若化反応……314
類洞閉塞症候群 ……110,268
労作時呼吸困難……265
矮小歯……255
ワクチン対象基準……313

欧文・その他

◆A～D

ABR ……78,87,105,179
ACTH 分泌不全症 ……249
ADH 不適切分泌症候群 ……248
ALL ……33
ALP ……268
ALT ……268
APC 遺伝子異常 ……104
AST ……268
ATG ……280
ATRA ……31
BMI……25,55
BNP ……18,71,125,263
BUN ……271
CCLG ……58,71,97,139
CD4/8 比 ……313
CNS リスク病変陽性例……77
COG ……27,58,71,97,139
DCOG……58,71,97,139
Denys-Drash 症候群 ……109
DPOAE ……78,87,105,179
DTP ワクチン ……314
DXR……48,64,110

◆E～N

EBRT ……169,174
eGFR ……122
Ewing 腫瘍 ……146
Fanconi 症候群 ……90,112,127
FSH ……21,51,67,88,123,274
FT4 ……26,56
GH 負荷テスト ……35,51
GnRH アナログ治療 ……243
HBL ……104
HL……64
HOMA-IR ……21,51,62,75,157
Horner 症候群 ……102
IGF-Ⅰ ……25,50
JCOG ……121
LCH ……77
LDH ……268
LH……21,51,123,274
Li-Fraumeni 症候群……278,280
MIBG……302
MLL 遺伝子 ……33
NB ……86
NHL ……48
NT-proBNP ……263

◆P～W

PCV ……315
PTSD ……284,286
PTSS ……284,286,287
RB1 ……169,280
RMS ……130
SIADH ……248
SPECT……23,38,122
SpO_2 ……57,154,266
STIR ……253
Tanner stage（分類）……21,51,88,123,241,274
THP- アドリアマイシン……48,64,110
TSH（分泌不全症）……26,56,245
WAGR 症候群 ……109
WAIS-R 知能検査 ……238
Wechsler 式知能検査 ……238
Wilms 腫瘍 ……109
WISC-Ⅲ ……235
WISC-Ⅳ ……235
WPPSI ……238
WT1 遺伝子 ……109

◆その他

%肺活量 ……154,266
γ-GTP ……268
1 秒率 ……69,154,266
1 秒量 ……69,154,266
6- チオグアニン ……29

小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン

定価（本体 5,800 円＋税）

2013年12月15日初版発行

JPLSG 長期フォローアップ委員会
長期フォローアップガイドライン作成ワーキンググループ　編

責任編集　前田　美穂
発 行 者　岩見　昌和

発行所　株式会社 医薬ジャーナル社
〒 541−0047　大阪市中央区淡路町 3 丁目 1 番 5 号・淡路町ビル 21
TEL　06-6202-7280
〒 101−0061　東京都千代田区三崎町 3 丁目 3 番 1 号・TKi ビル
TEL　03-3265-7681
http://www.iyaku-j.com/
振替口座　00910-1-33353

乱丁，落丁本はお取りかえいたします。
ISBN978-4-7532-2647-4 C3047　¥5800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は，小社が保有します。

・JCOPY＜(社)出版者著作権管理機構 委託出版物＞

小社の全雑誌，書籍の複写は，著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は，(社) 出版者著作権管理機構（JCOPY）に委託しております。以前に発行された書籍には，「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは，「(株)日本著作出版権管理システム（JCLS）に委託しております。」と記載しておりますが，今後においては，それら旧出版物を含めた全てについて，そのつど事前に (社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979) の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為（コピー，スキャン，デジタルデータ化など）は，著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き禁じられています。大学，病院，企業などにおいて，業務上使用する目的(診療，研究活動を含む)で上記の行為を行うことは，その使用範囲が内部的であっても，私的使用には該当せず，違法です。また私的使用に該当する場合であっても，代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については，最新・正確であることを期しておりますが，薬剤の使用等，実際の医療に当たっては，添付文書でのご確認など，十分なご注意をお願い致します。　株式会社 医薬ジャーナル社

ISBN978-4-7532-2647-4
C3047 ¥5800E

定価（本体 5,800円＋税）

9784753226474

1923047058003